

VILNIAUS UNIVERSITETAS

SKIRMANTĖ RUSONIENĖ

**VAIKŲ ŪMINIŲ ARTRITŲ DIAGNOSTINIŲ IR PROGNOZINIŲ
BIOŽYMENŲ VERTINIMAS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010 - 2014 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikoje

Mokslinė vadovė:

Doc. dr. Violeta Panavienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
ĮVADAS	9
1. TYRIMO TIKSLAS	11
2. TYRIMO UŽDAVINIAI	11
3. MOKSLINĖ DARBO REIKŠMĖ IR NAUJUMAS	12
4. GINAMIEJI TEIGINIAI	13
5. LITERATŪROS APŽVALGA	14
5.1. Vaikų artritai	14
5.1.1. Artrito apibrėžimas	14
5.1.2. Vaikų artritų epidemiologija	17
5.2. Su infekcija susiję artritai.....	19
5.2.1. Šilumos smūgio baltymai (ŠSB).....	22
5.3. Vaikų lėtinių artritų klasifikacija	23
5.3.1. Sisteminis JIA (sJIA)	26
5.3.2. Oligoartritas	27
5.3.3. Poliartritas su neigiamu RF.....	27
5.3.4. Poliartritas su teigiamu RF.....	28
5.3.5. Psoriazinis artritas (PsA).....	28
5.3.6. Artritas su entezitu	29
5.3.7. Nediferencijuotas artritas	29
5.4. Vaikų lėtinių artritų etiopatogenezė	30
5.4.1. Ūmios fazės atsakas	32
5.4.2. Neutrofilai ir jų reikšmė lėtiniam uždegimui	33
5.5. Vaikų lėtinių artritų biožymenys	35

5.5.1. C reaktyvinis baltymas (CRB).....	35
5.5.2. Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG).....	36
5.5.3. Antinukleariniai antikūnai (ANA)	37
5.5.4. HLA B27 reikšmė artritams.....	38
5.5.5. Interleukinas-6 (IL-6).....	39
5.5.6. S100 baltymai ir jų reikšmė artritams	41
5.5.7. Interleukinas-33 (IL-33).....	45
5.6. Ligos išėitis.....	48
5.6.1. Sąnarių ligos aktyvumo nustatymas.....	49
5.6.2. Gydytojo atliekamas bendras ligos aktyvumo vertinimas (angl. PGA).....	50
5.6.3. Ligos remisija	51
5.6.4. JIA funkcinės būklės vertinimas.....	53
6. TYRIMO ETAPAI IR METODIKA.....	57
6.1. Pirmas tyrimo etapas – ūminių artritų ištyrimas	57
6.1.1. Tiriamosios vaikų grupės.....	57
6.1.2. Tyrimo metodika.....	59
6.1.2.1. Ligonio tyrimo anketa	59
6.1.2.2. Laboratoriniai tyrimai.....	61
6.1.2.3. Funkcinės būklės ir gyvenimo kokybės vertinimas.....	63
6.1.3. Ligos aktyvumo nustatymas	66
6.2. Antras tyrimo etapas – ligonių stebėjimas	68
6.2.1. Stebėjimo tyrimo modelis	69
6.3. Statistinė analizė	70
7. TYRIMŲ REZULTATAI.....	73
7.1. Pirmame (ūminių artritų ištyrimo) etape dalyvavusių vaikų demografiniai duomenys	73
7.2. Vaikų, sergančių ūminiais artritais, klinikinių požymių duomenys.....	75

7.3. Vaikų artrito aktyvumo ūminėje ligos stadijoje nustatymas	81
7.4. Funkcinės būklės įvertinimas pagal CHAQ ir JAMAR klausimynus ir palyginimas su gydytojo PGA.....	83
7.5. Ūminių artritų pirminių diagnozių charakteristika.....	86
7.6. Kalprotektino (MRP 8/14), IL-6 ir IL-33 koncentracijų analizė.....	89
7.6.1. Kalprotektino (MRP 8/14) koncentracijos įvertinimas ūminiu artritu sergančių ir sveikų vaikų kraujyje ir sąnariame skystyje	89
7.6.2. IL-6 koncentracijos įvertinimas ūminiu artritu sergančių ir sveikų vaikų kraujyje ir sąnariame skystyje	92
7.6.3. IL-33 koncentracijos įvertinimas ūminiu artritu sergančių ir sveikų vaikų kraujyje ir sąnariame skystyje	93
7.6.4. Kalprotektino, IL-6 ir IL-33 koncentracijų analizė kraujyje ir sąnariame skystyje vaikams, sergantiems JIA ir su infekcija susijusiu artritu	95
7.7. Ligonių ilgalaikio stebėjimo duomenys	100
8. REZULTATŲ APTARIMAS.....	113
8.1. Ligos aktyvumo nustatymo ypatumai	113
8.2. Tiriamųjų funkcinės būklės vertinimo pagal CHAQ ir JAMAR klausimynus ypatumai	115
8.3. JIA ir artritų, susijusių su infekcija, ypatumai	116
8.4. Kalprotektino, IL-6 ir IL-33 įtaka vaikų artritams	118
8.5. Lėtinių artritų prognostiniai biožymenys	121
9. IŠVADOS.....	125
10.PRAKTINĖS KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS.....	126
11.LITERATŪROS SĄRAŠAS	127
12.DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	156
13.PRIEDAI.....	158
PADĖKA.....	173

SANTRUMPOS

ACR	Amerikos reumatologų kolegija (angl. <i>American Colleague of Rheumatology</i>)
ANA	Antinukleariniai antikūnai
CHAQ	Vaikų sveikatos vertinimo klausimynas (angl. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i>)
CMV	Citomegalo virusas
CRB	C reaktyvusis baltymas
DNR	Dezoksiribonukleininė rūgštis
DRB1	II klasės žmogaus leukocitų antigeno (HLA) regiono alelė
ELISA	Imunofermentinė analizė (angl. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
ENG	Eritrocitų nusėdimo greitis
EPOCA	Vaikų artritų epidemiologija, gydymas ir išesis (angl. <i>EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis</i>)
EULAR	Europos sąjunga prieš reumatą (angl. <i>European League Against Rheumatism</i>)
FMF	Šeiminė Viduržemio jūros karštinė (angl. <i>familiar Mediterranean fever</i>)
GK	Gliukokortikoidai
HIDS	Hiperimunoglobulino D sindromas
HLA B27	Žmogaus limfocitų antigenas B27

HSP	Henoch-Shönleino purpura
IL-33	Interleukinas - 33
IL-6	Interleukinas - 6
ILAR	Tarptautinė sąjunga prieš reumatmą (angl. <i>International League Against Rheumatism</i>)
JAMAR	Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas (angl. <i>Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report</i>)
JCA	Jaunatvinis lėtinis artritas (angl. <i>juvenile chronic arthritis</i>)
JIA	Jaunatvinis idiopatinis artritas
JRA	Jaunatvinis reumatoidinis artritas (angl. <i>juvenile rheumatoid arthritis</i>)
LMV	Ligą modifikuojantys vaistai
MCP-1	Monocitų chemotaksio baltymas 1
MHC	Pagrindinis audinių suderinamumo kompleksas (angl. <i>major histocompatibility complex</i>)
MRP 8/14	Mieloidinės kilmės baltymas, kalprotektinas
PGA	Gydytojo arba paciento atliekamas bendras ligos aktyvumo vertinimas (angl. <i>physician or patient global assessment</i>)
PRINTO	Vaikų reumatologų tarptautinių klinikinių tyrimų organizacija (angl. <i>Pediatric Rheumatologist International Trials Organisation</i>)
PRO	Pacientų savas vertinimas (angl. <i>Patients reported outcomes</i>)
RA	Reumatoidinis artritas

RAGE	Galutinių glikozilinimo produktų receptoriai
ReA	Reaktyvusis artritas
RF	Reumatoidinis faktorius
ROC	Statistinis metodas (angl. <i>Receiver Operating Characteristics</i>)
RS	Rytinis sąnarių sustingimas
sIL-6Ra	Tirpus IL-6 α -receptorius
SN	Standartinis nuokrypis
SRV	Sisteminė raudonoji vilkligė
ŠS	Šansų santykis
ŠSB	Šilumos smūgio baltymai
TNF-α	Tumoro nekrozės faktorius- α
ŪFB	Ūmios fazės baltymai
VAS	Vizualinė analoginė skalė

ĮVADAS

Vaikų artritai – grupė ligų, pasireiškiančių nuolatinio sąnarių patinimu, skausmu ir jų funkcijos sutrikimu. Šiuos pažeidimus gali lemti įvairios priežastys – nuo ūminių infekcijų, sepsio iki lėtinių, dažnai neaiškios kilmės uždegiminių ligų, tokių kaip jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA) ar sisteminė raudonoji vilkligė (SRV).

Ūminėje stadijoje įvairios etiologijos vaikų artritai neturi aiškių klinikinių ar laboratorinių skirtumų, be to nėra žinomi veiksniai, lemiantys tolesnį ligos progresavimą ar lėtinę sąnarių ligą.

Dažniausia, sunkiausia, labiausiai vaikus lošianti ir daugiausia nagrinėjama lėtinė vaikų liga – JIA. Tai heterogeninės būklės, kurių eiga, klinikiniai simptomai, laboratoriniai rodikliai ir išeitys skirtingi. Tačiau visoms joms būdingas lėtinis sąnarinio dangalo uždegimas, sukeliantis sąnario struktūrų destruktinius pokyčius ir judamojo aparato funkcijos sutrikimus, labai pabloginančius vaiko ir jo šeimos narių gyvenimo kokybę [Ravelli A, 2007].

Pastaraisiais metais, tiriant JIA etiopatogenezę, atsirado daug duomenų apie interleukiną -1 ir interleukiną-6 (IL-1, IL-6), tumoro nekrozės faktorių α (TNF- α) - kaip vienus svarbiausių uždegimo mediatorių [Cassidy JT, 2011]. tačiau nėra duomenų apie jų reikšmę ligos progresavimui ir išeičiai.

IL-33 yra naujai atrastas citokinas, priklausantis IL-1 šeimai. Naujausi tyrimai rodo, kad šis citokinas svarbus reumatoidinio artrito (RA) vystymuisi, jis atsiranda ankstyvoje ligos stadijoje [Kurowska-Stolarska M, 2010]. Kol kas šis citokinas ištirtas tik suaugusiųjų artritu metu.

Pastaruosiu metu tyrinėjami ligonų, sergančių lėtiniais artritais, S100 šeimos baltymai. Uždegimo metu didelės šių baltymų koncentracijos randamos sąnariniam skystyje, seilėse, išmatose ir kraujo plazmoje. Manoma, kad šių baltymų atsiranda dar nesant klinikinių ligos simptomų, jie svarbūs vertinant

gydymo efektą. Tai ūminės sąnarių ligos mediatorius, tačiau labai didelės kalprotektino koncentracijos (4 - 100 µg/ml serume) rodo lėtinio uždegimo vystymąsį [Foell D, 2004].

Taigi, visos šios aktyvios biologinės medžiagos yra naujos ir mažai ištyrinėtos. Kadangi jos gali turėti reikšmės lėtinių artritų progresavimui, galėtų būti informatyvūs lėtinės ligos biožymenys.

Pasaulyje vaikų artritai ūminėje (iki 6 savaičių) ligos stadijoje tyrinėti nedaug. Pastaraisiais dešimtmečiais daugelis studijų tyrinėjo vaikų, sergančių JIA, ilgalaikes ligos išėtis ir tik nedaugelis tyrė galimus ankstyvus prognostinius veiksnius [Minden K, 2000]. Dugiausia buvo remiamasi funkcinė negalia, retai radiologiniais pokyčiais, gyvenimo kokybės ir socioekonominių išėičių vertinimu.

Darbas skirtas naujai pažvelgti į ūminio artrito klinikinius, laboratorinius, mažai ištirtus citokinų rodiklius, ir funkcinės būklės vertinimą, siekiant atrinkti svarbiausius biožymenis, turinčius lėtinės ligos prognostinę reikšmę.

Galimybė pacientams, ūmiai susirgusiems artritu, prognozuoti ligos išėtį, yra labai svarbi, siekiant laiku pradėti gydymą ligą modifikuojančiais vaistais, kol dar neišsivystė negrįžtami judamojo aparato pažeidimai [Magnani A, 2009]. Be to, šie biožymenys padėtų atpažinti ir atskirti lengvas artrito formas, nereikalaujančias ilgalaikio, intensyvaus ir brangaus gydymo.

1. TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti, ar ūminėje ligos fazėje nustatomų laboratorinių, imunologinių ir interleukinų (MRP8/14 (kalprotektino), IL-6, IL-33) rodiklių pokyčiai, funkcinės būklės vertinimas ir ligos aktyvumas gali prognozuoti vaikams lėtinę sąnarių ligą.

2. TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti vaikų, susirgusių ūminiu artritu, sąnarių ligos aktyvumą, remiantis klinikinių, laboratorinių rodiklių ir funkcinių būklės vertinimų požymių pokyčiais.
2. Nustatyti naujai įdiegiamo Lietuvoje Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimyno (angl. JAMAR) informatyvumą vertinant vaiko sveikatos būklę ir palyginti jį su kitu iki šiol naudojamu Vaikų sveikatos vertinimo klausimynu (angl. CHAQ) ir ligos aktyvumu.
3. Ištirti ankstyvų biožymenų (MRP8/14 (kalprotektino), IL-6, IL-33) koncentracijas vaikų serume ir sąnariame skystyje ūminėje sąnarių ligos stadijoje, ir nustatyti ryšį su ligos aktyvumu, eiga ir išėjimi.
4. Įvertinti biožymenų (MRP8/14, IL-6, IL-33) reikšmę prognozuojant vaikams lėtinę sąnarių ligą.
5. Nustatyti reikšmingiausius požymių kompleksus ūminėje artrito stadijoje, galinčius prognozuoti lėtinę sąnarių ligos eigą.

3. MOKSLINĖ DARBO REIKŠMĖ IR NAUJUMAS

Mokslinių darbų, tiriančių prognostinius vaikų artritų žymenis, ligos aktyvumo kriterijus ir lėtinės ligos išėtis, Lietuvoje nėra atlikta.

Kalprotektino (MRP 8/14), IL-6 ir IL-33 koncentracijų pokyčiai vaikų, sergančių ūminiais artritais, kraujo serume ir sąnariame skystyje tirti pirmą kartą. Analizuotos šių biožymenų sąsajos su artritais, susijusiais su infekcija ir skirtingomis JIA formomis, ūminių artritų ligos aktyvumu, vaikų funkcinio pajėgumu. Pirmą kartą tirtas vaikų, sergančių artritu, IL-33.

Gauti duomenys leido išskirti reikšmingus lėtinės sąnarių ligos prognostinius požymius ligonių stebėjimo periodais (po 6 mėnesių, po 1 ir 2 metų nuo ūminės ligos pradžios). Pagal ūminėje artrito stadijoje nustatytus reikšmingus lėtinei ligai požymius - buvo sudaryti reikšmingiausių požymių kompleksai (modeliai), galintys prognozuoti lėtinę sąnarių ligos eigą.

Sergančių artritų vaikų funkcinė būklė ir gyvenimo kokybė pirmą kartą Lietuvoje buvo įvertinta pagal naujai diegiamą ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje, Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimyną (JAMAR), o gauti duomenys palyginti su seniau Lietuvoje naudojamu Vaikų sveikatos vertinimo klausimynu (CHAQ).

4. GINAMIEJI TEIGINIAI

1. Kalprotektinas (MRP8/14), IL-6, IL-33 - reikšmingi sąnarių ligos aktyvumo biožymenys, stipriai koreliuojantys su ūminio uždegimo rodikliais (ENG, CRP), imunologiniais (ANA, HLA B27) tyrimais.
2. Naujas Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas (JAMAR), šiuo metu pradėtas taikyti Lietuvoje, reikšmingai koreliuoja su Vaikų sveikatos vertinimo klausimynu (CHAQ), ir yra išsami priemonė vaiko sveikatos būklei ir jos raidai įvertinti.
3. Didelės kalprotektino ir IL-6 koncentracijos tiek serume, tiek sąnariniam skystyje ūminėje ligos stadijoje lemia vaikų lėtinės sąnarių ligos vystymąsi.
4. Ištirti biožymenys kartu su klinikiniais požymiais (rytinis sąnarių sustingimas, daug pažeistų sąnarių, ilgesnė artrito trukmė iki pirmos vaikų reumatologo apžiūros) ir ligos aktyvumo rodikliais (ENG), nustatytais ūminėje artrito stadijoje, prognozuoja lėtinę sąnarių ligą.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. Vaikų artritai

Mokslininkas Schalleris teigia, kad rašytiniuose šaltiniuose vaikų lėtinis artritas pirmą kartą paminėtas 1483 metais Thomaso Phaerio parašytame vaikų ligų vadovėlyje (angl., *The Bok of Chyldren*) [Schaller JG, 2005]. Jame aprašomas „sustingimas lyg balintas kalkėmis“, kuris atsirado vaikui dėl šalčio. Reumatologijos mokslas ir dėmesys vaikams, sergantiems reumatinėmis ligomis, palaiapsniui pradėjo vystytis 19 amžiuje. Tuo metu viena pagrindinių ligų buvo vaikų reumatas [Alarcon-Segovia D, 1983]. Tik 1897 metais mokslininkas Georgas Frederikas Stilis viename garsiausių savo veikalų „Lėtinio vaikų artrito forma“ (angl. „*On a form of chronic arthritis in children*“) teigė, kad vaikų artritas visiškai skiriasi nuo suaugusiųjų reumatoidinio artrito, ir aprašė sisteminio jaunatvinio artrito formą [Ruperto N, 2011]. Po daugelio metų visi vaikų lėtiniai artritai imti vadinti Still'o liga. Šiuo metu Still'o artritu tebevadinama sisteminė suaugusiųjų artrito forma.

5.1.1. Artrito apibrėžimas

Artritas – bet kurio sąnario uždegimas. Žodis „artritas“ yra kilęs iš graikiško žodžio „*arthron*“, kuris reiškia sąnarį (<http://www.myetymology.com>) (1 nuotrauka).

Artrito pažeistas sąnarys turi visus uždegimo požymius: patinimą, karštį, skausmą, funkcijos sutrikimą. Pažeistas vaiko sąnarys būna šiltesnis, tačiau beveik niekada nebūna paraudęs, nebent pažeidimo priežastis – infekcija arba sepsis [Goergens ED, 2005]. Vaikų, sergančių artritu, skausmo ypatybes išsamiausiai išnagrinėjo amerikiečių mokslininkės Anthony ir Schanberg. Jų teigimu, vaikui beveik visada skauda sąnarį, kuomet jame vyksta aktyvus uždegimas [Anthony KK, Schanberg LE, 2007]. Esant lėtiniam sąnario uždegimui, vaikai gali nejauti skausmo, ypač ramybės būsenoje, nors tiek

pasyvūs, tiek aktyvūs judesiai dažniausiai yra skausmingi [Anthony KK, 2011]. Literatūros ir praktinių stebėjimų duomenimis, vaikai artrito sukeltą skausmą apibūdina kaip deginantį, tempiantį, lengvo ar vidutinio skausmo intensyvumo [Anthony KK, Schanberg LE, 2005], palyginti su ypač stipriu skausmu sergant amplifikuoto skausmo sindromais (fibromialgija, refleksinė simpatinė distrofija ir kt.).



1 nuotrauka. Dešinio kelio sąnario patinimas (iš asmeninio archyvo)

Daugelio vaikų artritų atvejų nėra atliekama specifinių laboratorinių tyrimų, dažniausiai jie diagnozuojami atmetant kitas patologijas [Cassidy JT, 2011]. Pagrindinės vaikų artritų priežastys pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Vaikų artritų priežastys

<p>Artritai, susiję su infekcijomis:</p> <ul style="list-style-type: none">• Septinis artritas, osteomielitas• Reaktyvusis artritas (ReA) (kartu ir Reiterio liga)• Ūmi reumatinė karštinė (reumatas)• Virusiniai koksitai• Imunodeficitinės būklės
<p>Jaunatvinis idiopatinis artritas (ILAR klasifikacija):</p> <ul style="list-style-type: none">• Oligoartritas• Poliartritas su neigiamu reumatoidiniu faktoriumi (RF neigiamas)• Poliartritas su teigiamu reumatoidiniu faktoriumi (RF teigiamas)• Sisteminis artritas• Artritas su entezitu• Psoriazinis artritas• Nediferencijuotas artritas

<p>Idiopatiniai skausmo sindromai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalaus idiopatinio skausmo sindromas • Difuzinio idiopatinio skausmo sindromas • Naktiniai kojų skausmai (augimo skausmai)
<p>Būklės, sukeliančios kaulų raumenų sistemos mechanikos sutrikimus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperomobilumo sindromas • Epifiziolizė • Avaskulinė nekrozė • Osteochondritas • Girnelės chondromaliacija
<p>Neoplazminės ligos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukemija, neuroblastoma, limfoma • Kaulų, kremzlių, sinovijos navikai
<p>Autouždegiminės ir autoimuninės ligos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sisteminė raudonoji vilkligė • Dermatomiozitas • Skleroderma • Vaskulitai (Henoch-Schönleino purpura, Kawasaki liga) • Mišri jungiamojo audinio liga • Periodinio karščiavimo sindromai (autouždegiminės ligos: FMF, HIDS ir kt.) • Sarkoidozė
<p>Metabolinės, endokrininės, paveldimos ligos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrinis diabetas • Skydliaukės ligos ir kitos endokrinopatijos • Paveldimos metabolinės ligos • Hemoglobinopatijos • Krešėjimo sutrikimai (hemofilija) • Kaulų displazija

Nepriklausomai nuo to, ar sąnarių uždegimai prasidėjo ūmiai, ar palaipsniui, dauguma jų tampa lėtiniai.

Tyrėja Guell, rašydama apie vaikus, sergančius lėtiniu artritu, pastebėjo, kad labai jauno amžiaus vaikas gali ir nesiskųsti sąnario skausmu, nes nemoka šio skausmo įvardyti, tačiau akivaizdžiai gali pasikeisti vaiko judesiai, kūno padėtis ar fizinė veikla dėl vengimo atlikti skausmingus pažeistos galūnės judesius [Guell C, 2007]. Dėl to tėvai dažnai gali nepastebėti lėtinės sąnarių ligos pradžios, nes, jų teigimu, vaikas skausmu tiesiog nesiskundžia [Garcia-

Munitis P, 2006]. Sergant lėtiniu artritu gali būti pažeidžiami visi sąnariai, tačiau vaikams dažniausiai pažeidžiami stambieji [Cassidy JT, 2011]. Smulkiųjų (riešų, pėdų) sąnarių pažeidimas būdingesnis poliartritui. Rečiau pažeidžiami žandikaulio, kaklo slankstelių, krūtinės ląstos, juosmeninių slankstelių sąnariai ar jungtys [Hahn YS, 2010]. Tiek suaugusiųjų reumatoidinio artrito (RA), tiek jaunatvinio idiopatinio artrito (JIA) metu tipinis kaklo slankstelių pažeidimas nustatomas atlantoaksialiniuose sąnariuose, ir šis artritas dažnai pasireiškia panirimu [Cassidy JT, 2011]. Apie tai nereikėtų pamiršti JIA sergančiam vaikui atliekant intubaciją [Laiho K, 2002]. Tik keli autoriai yra aprašę vaikų klausos sutrikimus, kurie išsivysto dėl vidinės ausies kauliukų sąnarių pažeidimo sergant JIA [Siamopoulou-Mavridou A, 1990; Ikiz AO, 2007]. Haeffneris, Svantessonas, Rossas ir kiti autoriai, tyrę vaikų stuburo pažeidimus, padarė išvadas, kad, užsitęsus lėtiniam artritui, vaikams, sergantiems JIA, dažniau nei sveikiems vystosi skoliozė dėl asimetrinio krūtininių-juosmeninių jungčių uždegimo ir klubo sąnario kontraktūros [Svantesson H, 1981; Ross AC, 1987]. Vaikams gali susiformuoti sinovinės cistos, dažniausiai atsirandančios riešų, metakarpofalanginių sąnarių srityje. Peties sąnario cista gali būti pirmas JIA požymis [Hahn YS, 2010].

5.1.2. Vaikų artritų epidemiologija

Vaikų sergamumas artritais nagrinėtas nedaug. Beveik visos epidemiologinės studijos tyrė tik lėtinių vaikų artritų paplitimą, nedetalizuojant atskirų artritų grupių (ūminių, infekcinių, reaktyviųjų artritų ir kt.) [Riise ØR, 2008].

Pirmosios vaikų lėtinių artritų epidemiologinės studijos atliktos Vakarų Europoje ir Šiaurės Amerikoje [Andersson Gare B, 1987; Malleson PN, 1996]. Šių tyrimų duomenimis, sergamumas JIA svyravo nuo 1,3 atvejo 100000 vaikų Prancūzijoje [Prieur et al, 1987] iki 22,6 atvejo 100000 vaikų per metus Norvegijoje [Moe N, Rygg M, 1998], o paplitimas – nuo 7 atvejų 100000 vaikų Prancūzijoje [Prieur et al, 1987] iki 400 atvejų 100000 vaikų per metus

Australijoje [Manners & Diepeveen, 1996]. Lyginti epidemiologinių studijų duomenis labai sudėtinga dėl skirtingos ligonių pirminės sveikatos priežiūros sistemos, tyrimų būdų (populiacijos, medicinos centrų), JIA heterogeniškumo, skirtingų klasifikacinių kriterijų naudojimo, populiacijų skirtumų ir naujų atvejų nustatymo tvarkos [Andersson GB, 1999]. Pavyzdžiui, australų mokslininkai Mannersas ir Diepeveenas [1996] epidemiologinio tyrimo metu nustatė didžiausią – net 400 atvejų 100000 vaikų per metus JIA paplitimą, ištyrę 2241 Australijos mokykloje visus dvylikos metų moksleivius. Mielants'o su kolegomis [1993] tyrime Belgijoje nustatė JIA paplitimą – 167 atvejai 100000 vaikų. Be to, pastebėta, kad JIA paplitimas skiriasi tarp miesto ir kaimo gyventojų, gali būti, dėl to, kad ne visi kaimo gyventojai gali patekti pas gydytojus [Mielants H, 1993]. Esminiai geografiniai ir etniniai skirtumai taip pat gali nulemti ligos pradžios amžių, skirtingų JIA formų dažnumą, net imunologinius žymenis [Saurenmann RK, 2007]. Palyginus JIA paplitimą Europoje, Azijoje, Amerikoje, galima teigti, kad Europoje visos JIA formos paplitusios dažniau, išskyrus poliartritą su neigiamu RF ir sisteminių JIA [Haffejee IE, 1984; Schwartz MM, 1997]. HLAB27 antigenas daugiausia paplitęs Šiaurės Skandinavijoje, palyginti su kitomis Europos šalimis ar JAV [Gran JT, 1993; Moe N, 1998; Riise ØR, 2008], Afrikos vaikai dažniau serga poliarritu su teigiamu RF [Haffejee IE, 1984; Schwartz MM, 1997]. Christophersas, tyręs psoriazės paplitimą pasaulyje, pastebėjo, kad labai retai psoriaze serga Indijos gyventojai, palyginti su Europos ar JAV gyventojais [Christophers E, 2001], tačiau lyginti skirtingų šalių sergamumą sudėtinga, nes daugumoje šalių, kurios klasifikuoja JIA remdamosi Amerikos reumatologų kolegijos (angl. ACR) klasifikacija, psoriazinis artritas nėra išskiriamas ir priklauso spondiloartropatijų grupei [Saurenmann RK, 2008].

Sveikatos apsaugos ministerijos 2002 metų duomenimis, Lietuvoje sergamumas šia liga buvo apie 1,2 atvejo 1000 vaikų iki 18 metų, t.y. mūsų

šalyje tais metais JIA sirgo apie 1000 nurodyto amžiaus asmenų [www.sanariukai.lt].

Infekcinių ir kitų ūminių artritų paplitimas tarp vaikų mažai tyrinėtas, be to, sunku palyginti skirtingų šalių epidemiologinius duomenis, nes reaktyviojo artrito (ReA) dažnis priklauso ir nuo HLA B27 paplitimo, ir nuo artritogeninių bakterijų dažnio populiacijoje [Cassidy JT, 2011]. Įdomu, kad pirmaisiais paplitimo tyrimais nustatyta, kad ReA dažnai suserga ir HLA B27 neturintys vaikai, pavyzdžiui *Salmonella* ir *Yersinia* išprovokuoti artritai retai turi ryšį su HLA antigenais [Taccetti G, 1994; Hoogkamp-Korstanje JA, 1995; Rudwaleit M, 2001; Lee AT, 2005]. 1996 metais JAV, Didžiojoje Britanijoje ir Kanadoje atliktos didžiulės epidemiologinės studijos duomenimis, santykinis ReA dažnis tarp reumatinėmis ligomis sergančių vaikų svyravo nuo 4,1 iki 8,6 % [Bowyer S, 1996; Malleson PN, 1996; Symmons DPM, 1996].

Lietuvoje epidemiologiniai vaikų reumatinių ligų tyrimai iki šiol neatlikti, todėl ateityje būtina ištirti vaikų artritų paplitimą. Šiuo metu Europoje vykdomas tarptautinis projektas „Vaikų artritų epidemiologija, gydymas ir išėitys“ (angl *Epidemiology, Treatment and Outcome of Childhood Arthritis, EPOCA*), kuriame dalyvauja ir Lietuva. Gaila, tai nebus visos Lietuvos populiacijos tyrimas, tačiau bus galima palyginti JIA paplitimo duomenis visoje Europoje [Consolaro A, 2012].

5.2. Su infekcija susiję artritai

Vaikui ūmiai susirgus artritu, pirmiausia pagalvojama apie sąnarių pažeidimą, susijusį su infekcija. Plačiąja prasme visi su infekcija susiję artritai kartais pavadinami reaktyviaisiais artritais (ReA) [Miller LM, 2004]. Vienais atvejais mikroorganizmai tiesiogiai patekę į sąnario ertmę gali sukelti imunines reakcijas (poinfekcinis ar pūlingas artritas, ūminė reumatinė karštinė, Laimo ligos artritas), kitais atvejais bakterijos (ar virusai) iš pirminio infekcijos židinio patenka į sąnarį kaip antigenai ir per imunines reakcijas sukelia sąnario

pažeidimą [Hannu T, 2006]. Būtent pastarieji artritai šiuo metu vadinami klasikiniiais reaktyviaisiais artritais.

Nėra nustatyta jokių klasifikacijos ir diagnostikos kriterijų, kurie padėtų diagnozuoti ReA, o klinikiniai ir laboratoriniai pakitimai, kurie padėtų atskirti poinfekcinį ar klasikinį ReA, taip pat yra nespecifiniai [Liang TC, 2005]. Klasikinis reaktyvusis artritas – sąnario uždegimo liga, kada sąnaryje nerandamas joks infekcijos sukėlėjas, o pažeidimas kaip reakcija kyla dėl ekstrasąnarinės (už sąnario ertmės) infekcijos. Pažeidimas kyla dėl vadinamųjų artritogeninių infekcijų sukėlėjų. Dažniausios artritogeninės infekcijos sukėlėjos yra žarnyno bakterijos (*Chlamydia trachomatis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Campylobacter jejuni ir kt.*) ir kvėpavimo takų bakterijos (*Mycoplasma spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Chlamydia ir kt.*) [Mondal R, 2006].

ReA yra autoimuninio atsako liga, kuomet T limfocitai kryžmiškai reaguoja su sąnario ertmėje esančiais antigenais (molekulinė mimikrija). Pacientų, sergančių ReA, sąnarinio skysčio klinikiniai tyrimai parodė, kad T ląstelės gali labiau įsitraukti į uždegimo palaikymą nei į bakterijos pašalinimą [Leirisalo-Repo M, 2005].

ReA turi ryšį su žmogaus leukocitų antigenu B27 (HLA B27). Šį antigeną turi apie 85 procentai ReA sergančių suaugusių ligonių [Gupta RK, 2007]. Tikslus šio antigeno vaidmuo ReA patogenezėje nėra aiškus. Manoma, kad HLA B27 antigenas pateikia bakterijų antigeninius peptidus CD4 ar CD8 kryžmiškai reaguojančioms T ląstelėms, o tai galiausiai nulemia pirminį uždegimo atsaką [Leirisalo-Repo M, 2005].

Ilgalaikė ReA prognozė vaikams labai skirtinga. Ligos eiga dažniausiai būna monociklė, bet apie 30 procentų vaikų liga linkusi pasikartoti arba tapti lėtine, t.y. pereiti į spondiloartropatiją [Gupta RK, 2007]. Lėtine liga dažniau susergera vaikai, turintys HLA B27 antigeną [Cassidy TJ, 2011].

Pastaruoju metu vaikams dažniau nustatomi poinfekciniai artritai po meningokokinės, H *influenze* B, infekcinio endokardito infekcijų. Šiais atvejais manoma, kad artrito patogenezėje dalyvauja imuniniai kompleksai, nes ligoniui artrito klinika prasideda išgijimo fazėje, kai imuniniai kompleksai nusėda sinovijoje [Vassilopoulos D, 2008].

Vis dėl to kai kurie virusai (raudonukės, *Herpes-zoster*, *Herpes-simplex*, CMV) buvo išskirti iš sąnario ertmės ReA metu [Franssila R, 2006], taip pat kitų virusų antigenai (hepatito B, adenoviruso) buvo rasti sąnariinių audinių imuniniuose kompleksuose [Miller LM, Cassidy TJ, 2004].

Ūminis reaktyvusis artritas trunka apie 3–5 mėnesius [Herrlinger JD, 1992]. Artritui užsitęsęs ilgiau nei 6 mėnesius, didelė tikimybė, kad ligos eiga taps lėtinė [Hannu T, 2011]. Amerikiečių mokslininkai, atlikę 5 metų stebėjimo tyrimą, nustatė, kad trečdalis ligonių, sirgusių ReA, kurių išprovokavo *Salmonella Spp.* bakterijos, visiškai pasveiko, bet trečdaliui išsivystė lėtinė liga [Thomson GT, 1995]. Šioje studijoje nebuvo rastas ryšys tarp HLA tipo ir ligos trukmės. Jezequelis [1991] aprašė 5 vaikus, turinčius HLA B27 ir sergančius *Salmonellas spp.* bakterijos sukeltu ReA, iš kurių trims išsivystė psoriazė. Suomijoje atlikto 1 metų stebėjimo tyrimo duomenimis, 16 procentų ligonių susirgo lėtine sąnarių liga, dažniausiai sakroileitu, ir net 88 procentai ReA pacientų turėjo HLA B27 geną [Leirisalo-Repo M, 1997]. Tik kelios studijos aprašė ligonių, sergančių *Yersinia spp.* sukeltu ReA, atokius rezultatus [Kalliomaki JL, 1979; Marsal L, 1981; Leirisalo-Repo M, 1988; Herrlinger JD, 1992]. Vidutiniškai po 10 metų apie 25 procentai ligonių susirgo lėtine liga.

Veiksniai, galintys nulemti ūminio reaktyviojo artrito progresavimą į lėtinį jaunatvinį idiopatinį artritą ar suaugusiųjų spondiloartritą, nėra iki galo žinomi. Manoma, kad reikšmės turi specifinis infekcijos sukėlėjas, HLA B27 antigeno turėjimas, ankilozinio spondilito ar spondiloartropatijos atvejai giminėje ir lėtinis žarnų uždegimas [Hannu T, 2006].

5.2.1. Šilumos smūgio baltymai (ŠSB)

Šilumos smūgio baltymai (ŠSB) – endogeniniai baltymai, kurie išsiskiria iš ląstelės jos streso metu ir dalyvaujantys imuninio atsako reakcijose. Šių baltymų gausiai randama uždegimo vietose, tokiose kaip uždegimo sergant JIA paveiktuose sąnariuose [Boog CJ, 1992]. 1994 metais mokslininkas Matzingeris pasiūlė vadinamąjį pavojaus modelį, kada imuninis atsakas nukreipiamas ne į savus ar svetimus antigenus, bet į pavojaus signalą [Matzinger P, 1994]. Šiuo atveju pavojaus signalas galėtų būti infekcijos nulemtas ŠSB išsiskyrimas, o tai reikštų, kad imuninės reakcijos sukeltos tik prireikus [Vercoulen Y, 2009]. Remdamiesi šia teorija, kai kurie autoriai teigia, kad uždegimo paveiktuose sąnariuose JIA atveju ŠSB išsiskiria iš pažeistų ar mirštančių sinovijos ląstelių pavojaus signalo metu, dėl to suaktyvinama imuninė sistema [Boog CJ, 1992; Koffeman EC, 2005]. Vadovaujantis šia teorija, pavojaus signalai gali vaidinti svarbų vaidmenį lėtinio sąnarių uždegimo patogenezėje, todėl nemažai autorių vis dažniau paneigia autoimuninio lėtinio sąnarių uždegimo pažeidimo mechanizmą [Cabral DA, 1992; Malleson PN, 1997; Pascual V, 2005; Vercoulen Y, 2009].

Tyrimais patvirtinta, kad bakterijų ŠSB randama vaikų, sergančių lėtiniais artritais, kraujo serume ir sąnariame skystyje [Prakken B, 2002]. Van Edenas su kolegomis iškėlė mintį, kad reaktyvūs T limfocitai yra normalaus imuninio atsako ląstelės, o savi ŠSB ir bakterijų ŠSB būtent šį atsaką ir išprovokuoja [Van Eden W, 1998]. Arvonenas [2010] ištyrė 15 vaikų, sergančių JIA, ir 13 vaikų, sergančių oligoartritu; buvo nustatytas T limfocitų proliferacinis atsakas į ŠSB, maždaug 12 savaičių iki remisijos. Be to, Albani su kolegomis įrodė, kad *Escherichia coli* DNR ŠSB baltymai taip pat gali sukelti imuninio atsako reakcijas, ypač vaikams, sergantiems poliartritu [Albani S, 1994]. Tai vadinamoji molekulinės mimikrijos teorija: T ląstelės kryžmiškai reaguoja ne į savo ŠSB, bet į panašios struktūros bakterijos ŠSB, todėl teigiama, kad molekulinė mimikrija gali turėti reikšmės lėtinių artritų patogenezei [Rashid T,

2012]. Nepaisant šios teorijos, tiesioginis infekcijos ryšys su lėtiniais vaikų artritais vis dėlto nepatvirtintas [Cassidy JT, 2011].

Apie bakterijų ir kitų infekcijų sukėlėjų (pavyzdžiui, virusų), kaip lėtinį artritą provokuojančių veiksnių, reikšmę artritų patogenezėje diskutuojama jau daug metų, ir neprieinama prie bendros nuomonės. Taigi, lieka daug neatsakytų klausimų, todėl būtina toliau ieškoti veiksnių, galinčių nulemti lėtinės ligos progresavimą persirgus su infekcija susijusiais artritais.

5.3. Vaikų lėtinių artritų klasifikacija

Vaikų lėtiniai artritai – ne tik dažniausia lėtinė reumatinė vaikų liga, bet ir viena dažniausių lėtinių vaikų ligų, sukeliančių tiek trumpalaikę, tiek ilgalaikę motorinę negalią. Tai nėra viena atskira liga, bet grupė tarpusavyje susijusių, genetiškai skirtingų, fenotipiškai įvairiapusių imunouždegiminių sutrikimų, kurių metu pažeidžiami ne tik sąnariai, bet ir kitos jungiamojo audinio struktūros [Cassidy JT, 2011].

Suklasifikuoti vaikų lėtinius artritus vaikų gydytojams visuomet buvo ir yra didelis iššūkis. Nagrinėjant istorines apžvalgas, siūlomi įvairiausi terminai vaikų lėtiniam artritams apibrėžti [Southwood TR, 1993]. Šiaurės Amerikoje, ir ypač JAV, nuo 1940 metų vartotas terminas „jaunatvinis reumatoidinis artritas“ (JRA). Šiuo terminu gydytojai atskirdavo vaikų lėtinės eigos artritą nuo tuo metu dažnos ūminės reumatinės karštinės (dabar dažnai vadinamos tiesiog reumatu) [Cassidy JT, 1993]. Terminą sudarantys žodžiai „jaunatvinis“ ir „artritas“ yra suprantami ir aiškūs, bet žodis „reumatoidinis“ kelia daug abejonių [Duffy CM, 2005]. Daugumai reumatoidinis artritas asocijuojasi su labai retai vaikams pasitaikančiu suaugusiųjų reumatoidiniu artritu, nes tik mažiau nei 10 procentų vaikų, sergančių lėtiniu artritu, ligos eiga tiek klinika, tiek imunogenetiniu požiūriu yra panaši į reumatoidinį artritą [Petty RE, 2001]. Paprastai reumatoidiniu artritu yra pavadinami tiesiog „sutinę sąnariai“,

ir tik vėliau buvo nustatyta asociacija su reumatoidiniu faktoriumi (RF) ir RA [Cassidy JT, 1993].

Terminas „jaunatvinis idiopatinis artritas“ (JIA), pirmą kartą paminėtas 1994 metais, daugelyje šalių pakeitė ilgai vartotus vaikų reumatologijoje „jaunatvinio lėtinio artrito“ (JLA) ir „jaunatvinio reumatoidinio artrito“ (JRA) terminus [Priour AM, 1994; Petty RE, 2001].

1970 metais buvo pasiūlytos dvi vaikų lėtinių artritų klasifikacijos kriterijų grupės: jaunatvinio reumatoidinio artrito kriterijai, patvirtinti Amerikos reumatologų kolegijos (ACR) [Brewer EJ, 1972], ir jaunatvinio lėtinio artrito kriterijai, paskelbti Europos sąjungos prieš reumatą organizacijos (angl. EULAR) [EULAR Bulletin No 4, 1977]. Abi klasifikacijos buvo skirtingos ir gana painios. ACR vaikų artritus klasifikavo tik į 3 formas: sisteminį, mažai ir daug sąnarių pažeidžiančius artritus. Šią sistemą daugiausia naudojo Šiaurės Amerika (JAV) [Brewer EJ, 1977]. EULAR klasifikacijoje jau buvo išskirta spondiloartropatijų ligų grupė, kuri dabar vadinama JIA su entezitu [Duffy CM, 2005]. Šią sistemą daugiausia naudojo dauguma Rytų Europos šalių. Siekdama kuo tiksliau suklasifikuoti vaikų lėtinius artritus, Tarptautinė sąjunga prieš reumatą (angl. ILAR) 1994 metais tarptautiniu mastu pasiūlė naujus jaunatvinio idiopatinio artrito klasifikacijos kriterijus (Santiago kriterijai) [Fink CW, 1995], 1997 metais jie buvo peržiūrėti (Durbano kriterijai) [Petty RE, 1997], o 1999 metais patvirtinti Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) [Petty RE, 2001].

ILAR klasifikacijos pranašumas prieš anksčiau naudotus ACR ir EULAR kriterijus – siekis nustatyti kuo homogeniškesnes JIA ligos formas, kas palengvintų lėtinių artritų etiopatogenezės, epidemiologijos, išeičių ir gydymo studijas [Duffy CM, 2005]. ILAR klasifikacijoje išskiriamos 7 JIA formos, kurių bendras bruožas yra artritas. 2 lentelėje pateikti ILAR nustatyti JIA klasifikacijos kriterijai.

2 lentelė. Jaunatvinio idiopatinio artrito klasifikacija (ILAR kriterijai)¹

Forma	Apibrėžimas	Neįtraukimo kriterijai
Sisteminis artritas (sJIA)	1 ar daugiau sąnarių artritas su drauge ar anksčiau prasidėjusiu karščiavimu (daugiau kaip 39°C), trunkančiu ne trumpiau kaip 2 savaites ir ne mažiau kaip 3 dienas iš eilės, lydymas vieno ar daugiau iš šių požymių: 1. Išnykstantis, nefiksuotas eriteminis bėrimas 2. Generalizuotas limfmazgių padidėjimas 3. Hepatomegalija ir/ar splenomegalija 4. Serozitas ²	A. Psoriazė ligoniui ar jo pirmos eilės giminaičiui B. Artritas, prasidėjęs vyresniam nei 6 metų berniukui, turinčiam HLA B27 C. Ankilozinis spondilitas, artritas su entezitu, sakroileitas su uždegimine žarnyno liga, Reiterio sindromas arba ūmus priekinis uveitas pirmos eilės giminaičiui D. IgM reumatoidinis faktorius, nustatomas ne mažiau kaip 2 kartus su mažiausiai 3 mėnesių tarpu.
Oligoartritas	1–4 sąnarius per pirmus 6 ligos mėnesius pažeidžiantis artritas. Skirstomas į 2 pogrupius: 1. Pastovus artritas: visos ligos metu pažeidžiami ne daugiau kaip 4 sąnariai 2. Plintantis artritas: po pirmų 6 ligos mėnesių pažeidžiami daugiau kaip 4 sąnariai	A, B, C, D
Poliartritas (RFneigiamas)	Daugiau nei 5 sąnarius per pirmus 6 ligos mėnesius pažeidžiantis artritas, RF testas neigiamas	E. Sisteminio artrito klinika
Poliartritas (RFteigiamas)	Daugiau nei 5 sąnarius per pirmus 6 ligos mėnesius pažeidžiantis artritas, RF testas teigiamas dviejuose tyrimuose su ne mažiau kaip 3 mėnesių tarpu	A, B, C, D, E
Psoriazinis artritas	Artritas ir psoriazė arba artritas ir bent 2 požymiai: 1. Daktilitas ³ 2. Duobėti nagai ⁴ ir onicholizė 3. Psoriazė pirmoseilės giminaičiui	A, B, C, E
Artritas su entezitu	Artritas ir entezitas ⁵ arba artritas ar entezitas ir bent 2 požymiai: 1. Sakroileinių sąnarių ir/ar uždegiminis juosmens skausmas ⁶ 2. HLA B27 antigeno nustatymas 3. Artritas, prasidėjęs vyresniam nei 6 metų berniukui 4. Ūminis priekinis uveitas 5. Ankilozinis spondilitas, artritas su entezitu, sakroileitas su uždegimine žarnyno liga, Reiterio sindromas arba ūmus priekinis uveitas pirmos eilės giminaičiui	B, C, D, E
Nediferencijuotas artritas	Artritas, neturintis nė vienos grupės kriterijų arba turintis 2 ir daugiau grupių kriterijus	A, D, E

¹ Paimta iš Cassidy JT et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Sixth edition, 2011
² Serozitas: pleuritas ir/ar perikarditas, ir/ar peritonitas
³ Daktilitas: vieno ar kelių, dažniausiai nesimetriškų, pirštų patinimas, išplintantis už sąnario ribų
⁴ Duobėti nagai: mažiausiai 2 duobutės bet kuriame nage bet kuriuo metu
⁵ Entezitas: sausgyslės, raiščio, sąnario kapsulės, fascijos tvirtinimosi prie kaulo vietos skausmas
⁶ Uždegiminis juosmens skausmas: juosmens-kryžmens skausmas ramybėje, juntamas rytinis sustingimas, kuris praeina po fizinio krūvio

5.3.1. Sisteminis JIA (sJIA)

Sisteminiam JIA (sJIA) (iki 15 procentų visų JIA formų) būdingi aukštos temperatūros pakilimai iki 39°C, daugiau pirmoje dienos pusėje, eriteminis bėrimas ir sisteminio organų pažeidimo simptomai: kepenų, blužnies ar išplitęs limfmazgių padidėjimas ir perikardo, pleuros, pilvaplėvės serozitai [Prakken B, 2011]. Artritas gali prasidėti ligos pradžioje arba atsirasti vėliau, net po keleto mėnesių, daug vėliau, nei prasideda karščiavimas ir bėrimas, dėl to sisteminio artrito diagnostika ligos pradžioje būna nelengva [Ravelli A, 2007]. Įtariant sJIA, pirmiausia reikia ekskliuduoti infekcines ligas (sepsį, virusines ligas), reumatą, kitas jungiamojo audinio ligas (SRV, dermatomiozitą), vaskulitus, leukemijas [Martini A, 2010]. Ši forma savo skirtinga klinika (ilgalaikiu karščiavimu, sisteminio uždegimo požymiais) išsiskiria iš kitų JIA formų. Pastarųjų kelerių metų literatūros duomenimis, sJIA yra priskiriamas ir prie autouždegiminių ligų [Masters SL, 2009], o daugelis autorių sJIA pavadina net ne liga, o sindromu, kuris būdingas būklėms su įgimto imuniteto aktyvacija [Martini A, 2012].

Pusės ligonių ligos eiga gali būti monociklė arba su paūmėjimais po įvairių remisijos intervalų [Ravelli A, 2007]. Kitai pusei ligonių ligos eiga būna atkakli, be to, galiausiai sustabdžius sisteminio uždegimo simptomus, dažniausiai lieka pastovaus (lėtinio), nuolat progresuojančio artrito klinika [Ravelli A, 2007; Prakken B, 2011].

Reikia paminėti, kad daliai ligonių liga pasireiškia sisteminio uždegimo simptomais be artrito, t.y. artritas niekada neišsivysto, ir šie ligoniai pagal ILAR klasifikaciją neturi sJIA kriterijų, taigi sJIA negali būti diagnozuojamas. Šiuo atveju suaugusiųjų sisteminio uždegimo sindromas be artrito gali būti klasifikuojamas kaip Stillio liga (artritas nėra diagnostikos kriterijus). Profesorių Martini, Ravelli ir Lovello [2012] nuomone, ligoniai, turintys sisteminio uždegimo simptomų be artrito, galėtų taip pat būti klasifikuojami kaip sergantys sJIA. Aišku, nesant artrito klinikos, terminas „sisteminis jaunatvinis

artritas“ neturėtų būti vartojamas ir, autorių nuomone, galėtų būti taikomas Still'o ligos pavadinimas (analogiškai suaugusiųjų Still'o ligai) [Martini A, Lovell DJ, 2010; Martini A, 2012].

5.3.2. Oligoartritas

Oligoartritas yra dažniausia JIA forma, pasireiškianti net iki 50 procentų visų jaunatvinių artritų tipų, ir vienintelė forma, nebūdinga suaugusiesiems [Weiss JE, 2007; Ravelli A, 2012]. Šio tipo ligoniams būdingi požymiai: pažeistų sąnarių asimetriškumas, ankstyvas ligos amžius (dažniausiai liga prasideda iki 6 metų), mergaitės serga dažniau, teigiami antinukleariniai antikūnai (ANA) (iki 70 procentų), didesnė rizika išsivystyti uveitui, galimas ryšys su HLA B27 antigenais [Martini A, 2012]. Pagal ILAR klasifikaciją oligoartritas gali būti dviejų tipų: pastovus ir plintantis. Apie 20–50 procentų visų JIA oligoartrito atvejų po pirmų 6 ligos mėnesių liga išplinta į daugiau nei į 5 sąnarius. Plintančios ligos formos aktyvumas daug didesnis nei pastovios formos ir savo klinika ši forma panašesnė į poliartritą su neigiamu RF [Albers HM, 2010].

5.3.3. Poliartritas su neigiamu RF

Poliartritas su neigiamu RF pasireiškia apie 20 procentų visų JIA atvejų ir taip pat savo klinikiniu pasireiškimu yra labai heterogeniškas. Šios formos metu kraujo serume neturi būti nustatomas RF, atliekant tyrimą 2 kartus iš eilės su 3 mėnesių tarpu [Casidy JT, 2011]. Southwoodas, Martini ir kiti autoriai, tyrę vaikų, sergančių JIA, ypatumus, išskyrė 2 ligonių grupes: a) neigiami ANA, simetriškai pažeisti stambieji ir smulkieji sąnariai, mokyklinis amžius; b) teigiami ANA, ankstyva ligos pradžia (iki 6 metų), panaši į JIA plintantį oligoartritą [Hofer M, 2002; Martini A, 2003]. Plintančio oligoartrito ir poliartrito su neigiamu RF formų panašumas mokslininkams leido padaryti išvadas, kad šios formos galėtų būti ta pati liga [Martini A, 2003]. Teigiami ANA šių abiejų formų metu nurodytą hipotezę tik patvirtina. Taigi teigiami ANA, ankstyvas ligos amžius, moteriška ligonių lytis ir didelė uveito rizika

būdinga abiem JIA formoms – tiek oligoartritui, tiek poliartritui su neigiamu RF ir visai nebūdinga poliartritui su neigiamu RF ar oligoartritu sergantiems vaikams, neturintiems ANA [Ravelli A, 2005; 2011].

Barnesas, su kolegomis tyręs ligonių, sergančių oligoartritu ir poliartritu, genų ekspresiją, nustatė, kad mažiems pacientams (ligos pradžia – iki 6 metų) charakteringi B limfocitai, nepriklausomai nuo sąnarių skaičiaus [Barnes MV, 2010], be to, tiriant I ir II klasių HLA molekules, taip pat pastebėti panašumai tarp ankstyvos ligos pradžios oligoartritų ir poliartritų [Hollenbach JA, 2010]. Be panašumų, Wallace's - su kolegomis rado ir kelis skirtumus: poliartritui su neigiamu RF būdingas didesnis ligos aktyvumas ir mažesnis remisijų dažnis [Wallace CE, 2005].

5.3.4. Poliartritas su teigiamu RF

Poliartritas su teigiamu RF nesiskiria nuo suaugusiųjų RA ir yra labai retas tarp vaikų artritų (iki 3 procentų visų JIA formų) [Ravelli A, 2007]. Ši forma būdingesnė vyresnėms mergaitėms. JIA apibrėžime amžiaus riba iki 16 metų dažnai kelia abejonių, nes ši forma galėtų būti suaugusiųjų ankstyvos pradžios RA [Macaubas C, 2009]. Vaikams, sergantiems poliartritu su teigiamu RF, dažnai vystosi erozinis artritas su labai bloga prognoze.

5.3.5. Psoriazinis artritas (PsA)

Psoriazinis artritas (PsA) – kita heterogeninė JIA forma, pasireiškianti apie 5–10 procentų visų JIA atvejų. Neabejotinas PsA diagnozuojamas esant artritui ir odos psoriazei, kurią turi patvirtinti gydytojas [Southwood TR, 1989]. Literatūroje teigiama, kad odos psoriazinis bėrimas gali išsivystyti ir po daug metų nuo artrito pradžios [Petty RA, 2001]. Pastaruoju metu, atlikus nemažai tyrimų su vaikais, sergančiais JIA, psoriazinį artritą galima suskirstyti į dvi grupes: a) savo klinika panašus į artritą su entezitu arba į suaugusiųjų psoriazinį artritą, priklausantį spondiloartropatijų grupei; b) pirmiau paminėtas ankstyvos ligos pradžios oligoartritas su teigiamais ANA [Ravelli A, 2005].

5.3.6. Artritas su entezitu

Vaikų artritas su entezitu būdingas apie 5–10 procentų visų JIA formų, o savo klinika labai panašus į nepatikslingas spondiloartropatijas [Flato B, 2006]. Pastebėta, kad ligoniams, turintiems HLA B27 geną, beveik visada ligos eigoje išsivysto sakroileitas. Tipiškos entezito vietos yra kulnas, kur tvirtinasi Achilo sausgyslė, ir blauzdikaulis, girkelės prisitvirtinimo vieta. Tai vienintelė JIA forma, kuria dažniau serga berniukai, turintys HLA B27 geną [Ravelli A, 2007], tai pat ši forma turi visus suaugusiųjų spondiloartropatijų požymius. Kyla daug painiavos, kai ši panaši suaugusiųjų ir vaikų ligos forma įvardijama skirtingais pavadinimais, todėl perspektyvoje siūloma keisti vaikų artrito su entezitu pavadinimą į jaunatvinę spondiloartropatiją [Martini A, 2012].

5.3.7. Nediferencijuotas artritas

Kadangi ILAR klasifikacijos kriterijų tikslas yra apibrėžti kuo homogeniškesnes grupes, visoms JIA formoms yra apibrėžti neįtraukimo kriterijai. Ligoniai, kurių ligos kriterijai netinka nė vienai JIA formai arba liga turi kelių formų kriterijus, diagnozuojamas nediferencijuotas artritas [Petty RE, 2001].

Apibendrinant ILAR klasifikacijos kriterijus, galima pažymėti, kad ir vaikai, ir suaugusieji gali sirgti keliomis skirtingomis ligomis, kurių metu vystosi lėtiniai artritai. Išskyrus ankstyvos pradžios artritus su teigiamais ANA, iš esmės būdingus tik vaikams, kitos JIA formos yra labai panašios į suaugusiųjų lėtinius artritus [Ravelli A, 2011]. Martini, Ravelli ir kiti autoriai 2010, 2011, 2012 metų publikacijose teigia, kad daugelį metų klaidingai manyta, jog JIA su savo fenotipiškai skirtingomis formomis yra atskira liga, būdinga tik vaikams. Kadangi nėra tokio termino „suaugusiųjų idiopatiniai artritai“, kuris apibūdintų visus lėtinius artritus suaugusiojo amžiuje, manoma, kad terminas „jaunatvinis idiopatinis artritas“ taip pat neturėtų klasifikuoti visų lėtinių artritų vaikų amžiuje. Tačiau vaikai nėra maži suaugusieji, ir nors

daugelis vaikų lėtinių artritų yra panašūs į suaugusiųjų, vis dėlto, pakeitus klasifikacijos sistemą, išliktų kelios specifinės tik vaikams būdingos ligos [Martini A, 2012].

5.4. Vaikų lėtinių artritų etiopatogenezė

Jaunatvinis idiopatinis artritas yra daugelio veiksnių liga, tačiau iki šiol etiologija iki galo nežinoma [Martini A, 2010; Prakken B, 2011]. Yra įrodytas genetinių veiksnių ryšys su JIA [Ansell BM, 1969; Clemens LE, 1985; Thomson W, 2002; Prahalad S, 2010]. Nustatyta, kad santykinė rizika broliams ir seserims susirgti artritu siekia apie 15–25 procentus [Moroldo MB, 1997]. Kitaip tariant, JIA – kompleksinė poligeninė liga [Day TG, 2008]. Žmogaus pagrindinis audinių suderinamumo kompleksas (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) vaidina svarbų vaidmenį atpažįstant savus antigenus ir stipriai siejasi su autoimuniniu procesu. Daugybės MHC II klasės molekulių ryšys su specifiniais genais siejasi su tam tikromis JIA formomis [Thomson W, 2002; Flato B, 2006; Hinks A, 2010; 2011; Prahalad S, 2011]. Įrodytas HLA B27 ryšys su JIA ir entezitu [Burgos-Vargas R, 2002; Berntson L, 2008]. Meda su kolegomis iškėlė hipotezę apie epigenetikos svarbą autoimuninėms ligoms, tarp jų ir JIA vystytis [Meda F, 2011].

Daroma prielaida, kad aplinkos veiksniai, tokie kaip infekcijos ar vakcinacija, gali išprovokuoti JIA pradžią ar paūmėjimus, bet neįrodyta, koks konkretus infekcijos komponentas tiesiogiai sukelia lėtinį artritą vaikams [Gonzalez B, 2007; Prakken BJ, 2009]. Dalis etiologinių veiksnių gali tiesiog sutrikdyti organizmo toleranciją saviems antigenams. Sutrikusi pusiausvyrą tarp prouždegiminių (t. y. uždegimą skatinančių) efektorinių ląstelių ir priešuždegiminių reguliuojančių ląstelių gali nulemti sąnario audinių uždegimą [Prakken B, 2011]. Autoreaktyvūs T limfocitai – žinomos pagrindinės JIA patogenezės ląstelės [Wehrens EJ, 2011]. Pastaruoju metu intensyviai tiriamos

T-helper 17 (Th17) ląstelės, skatinančios uždegimą, kurios kaupiasi ligo, sergančio JIA, kraujyje ir sąnariame skystyje [Cassidy JT, 2011].

Hormonai taip pat labai susiję su lėtinių ligų vystymusi. McMurray nustatė padidėjusį JIA sergančių vaikų, turinčių teigiamus ANA, prolaktino kiekį [McMurray RW, 1995]. Ištyrus besilaukiančias pacientes, sergančias JIA, nustatyta, kad lėtinio artrito būklė pagerėjo nėštumo metu, bet liga staigiai paūmėjo iškart po gimdymo [Ostensen M, 1997]. Kai kurie autoriai mano, kad stromos ląstelės ir mechaninis stresas gali turėti reikšmės entezito (spondiloartropatijų ir psoriazinio artrito metu) vystymuisi [Benjamin M, 2009; Melis L, 2009].

Dietos reikšmė taip pat nėra nustatyta. Rosell, su kolegomis tyrusi suaugusiųjų, sergančių RA, mitybos ypatumus, padarė išvadą, kad žuvų taukai gali nedaug sumažinti riziką suaugusiems susirgti RA [Rosell M, 2009]. Išsamiai ištyrus rūkymo reikšmę RA vystymuisi, nustatytas rūkančių žmonių genetinis polinkis susirgti šia liga [Klareskog L, 2010; Kallberg H, 2011]. Taip pat manoma, kad besilaukiančių moterų rūkymas labai padidina riziką vaikui susirgti lėtine sąnarių liga [Jaakkola JJ, 2005].

Gausybė tyrinėjimų leido iškelti hipotezę, kad JIA patogenezėje pagrindinį vaidmenį atlieka imuninė sistema [Cassidy JT, 2011]. Įrodyta, kad pakitęs imunitetas, sutrikusi imunoreguliacija, citokinų produkcija ir genų polimorfizmas svarbūs imuniniam atsakui [De Benedetti F, 1997; Woo P, 2007]. Daugumos JIA formų vystymąsi skatina adaptacinės imuninės sistemos (arba įgimto imuniteto) sutrikimai, o patogenezėje dalyvauja limfocitų nulemtos autoimuninės reakcijos, indukuotos autoantigeno [Cassidy JT, 2011]. Kremzlės autoantigenai aktyvina autoreaktyvias T ląsteles, įskaitant Th1 ir Th17 limfocitus, ir didina uždegimą skatinančių citokinų IFN- γ ir IL-17 gamybą. Kita vertus, T reguliacinių (Treg) ląstelių, įskaitant Foxp3+Treg, slopinimas yra lydimas priešuždegiminio citokino IL-10 produkcijos

sumažėjimo ir imuninės tolerancijos sutrikimo [Hahn YS, 2010]. Sutrikęs balansas tarp autoreaktyvių Th1/Th17 ir Treg ląstelių sutrikdo T ląstelių toleranciją saviems antigenams ir skatina sąnario uždegimą jaunatvinio artrito atveju [Muzaffer MA, 2002].

Priešingai, sisteminis JIA yra autouždegiminis susirgimas, kurio pagrindinis pažeidimas yra įgimtos imuninės sistemos sutrikimas [Behrens EM, 2008; Gattorno M, 2008]. Sisteminis JIA, atrodo, labai skiriasi nuo kitų JIA formų, ir pastaraisiais metais siūloma jį priskirti prie autouždegiminių ligų grupės. Taip siūloma atsižvelgiant į veiksmingumą gydant sisteminių artritą IL-1 ir IL-6 inhibitoriais ir nerandant ANA antikūnų kraujyje [Prakken B, 2011]. Autouždegiminėms ligoms būdingas įgimto imuniteto defektas, su kuriuo susijusi specifinių genų savybė nulemti stiprias sisteminės reakcijas [Masters SL, 2009; Kastner DL, 2010]. Alternatyvaus sekrecijos kelio kontrolės praradimas lemia padidėjusį fagocitų (monocitų, makrofagų, neutrofilų) aktyvinimą, uždegimą skatinančių citokinų IL-1, IL-6, IL-18 gamybą ir uždegimą skatinančių S100 baltymų sekreciją, kurie sukelia daugybinių organų uždegimą sisteminio JIA atveju [De Jager W, 2007; Frosch M, 2009].

Kadangi ankstyvųjų artritų etiologiniai veiksniai nėra gerai žinomi, o įvairių artrito formų patogenezė skirtinga ir iki galo neištirta, artritų diagnozei patvirtinti ir eigos sunkumo laipsniui įvertinti būtina tęsti jautrių ir specifinių biožymenų paiešką.

5.4.1. Ūminis fazės atsakas

Uždegimas yra kompleksinis gynybos mechanizmas, kada leukocitai iš kraujotakos migruoja į pažeistus audinius sunaikinti veiksniai, kurie potencialiai gali sukelti audinių pažeidimą. Ūminis uždegimas yra santykinai gerybinis atsakas, nes uždegimo metu prasidėjęs ir užsitęsęs lėtinis uždegimas vėliau pats skatina audinių pažeidimą [Gabay C, 1999]. Ūminis uždegimas išsivysto per kelias valandas nuo antigeninio signalo, prasideda imuninis

atsakas, lydimas ūmios fazės baltymų sintezės [Thompson D, 2001]. Ūmios fazės baltymai daugiausia yra sintetinami hepatocituose, bet kai kurie gali būti sintetinami ir endotelio ląstelių, monocitų, fibroblastų [Gruys E, 2005]. Ūmios fazės baltymai yra C reaktyvinis baltymas (CRB), serumo amiloidas A, komplemento baltymai (pagrindiniai C3 ir C4), fibrinogenas, von Willebrando faktorius, proteinazių inhibitoriai (α_1 -antitripsinas ir kt.), haptoglobinas, ceruloplazminas, albuminas, prealbuminas, transferinas ir kt. [Cassidy JT, 2011]. Kasdienėje klinikinėje praktikoje artrito uždegimo intensyvumui nustatyti tiriamas CRB ir eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), kuris yra ūmios fazės baltymų koncentracijos rodiklis.

5.4.2. Neutrofilai ir jų reikšmė lėtiniam uždegimui

Jau minėta apie įgimto imuniteto svarbą uždegimo patogenezėje. Norint apsaugoti organizmą, uždegiminė reakcija turi būti ūminė, per kuo trumpesnę laiką lokaliai sunaikinanti žalingus veiksnius, kol neprasidėjęs imuninis atsakas [Buckley CD, 2001]. Tam pasiekti reikalingas leukocitų susitelkimas uždegimo vietoje, sparti citokinų, chemokinų, mediatorių gamyba, ląstelių mirtis ir migracija [Gabay C, 2006]. Pagrindinės ūminio uždegimo ląstelės – neutrofilai, kurių pagrindinė funkcija yra fagocitozė. Veikiant neutrofilų chemotaksi skatinantiems veiksniams (IL-8, IFN- γ , komplemento komponentui C5), šios ląstelės greitai pasiekia uždegimo vietą ir fagocitozės bei degranuliacijos procesų metu suardo į organizmą patekusį patogeną [Jarvis JN, 2007], tiesiogiai pažeisdamos jungiamojo audinio struktūras. Eksperimentiniai tyrimai atskleidė, kad neutrofilai – ląstelės, kurių daugiausia randama sąnariame skystyje uždegimo metu [Cassidy, JT, 2011], jie svarbūs vystantis sinovijos uždegimui.

Tyrimų, atliktų prieš kelis dešimtmečius, rezultatai prieštaringi. Trungas, su kolegomis tyręs vaikų, sergančių JIA, neutrofilų chemotaksi ir palyginęs su sveikų vaikų grupe, neutrofilų funkcijos skirtumo nerado [Trung PH, 1980].

Vėliau, 1994 metais, Eggeris su kolegomis JIA sergantiems vaikams nustatė padidėjusį neutrofilų judėjimą į uždegimo židini, bet tik aktyvios ligos periodais [Egger G, 1994]. Remiantis ligonių, sergančių RA, tyrimais, aktyvaus uždegimo metu nenustatyta, kad stiprėtų neutrofilų chemotaksis ir suaktyvėtų neutrofilų nulemti žymenys [Lopez S, 1995; Benna EI, 1997; Torsteinsdottir I, 1999; Bostan M, 2002 ir kt.]. Taigi, vertinant tokius prieštarigus duomenis, nenuostabu, kad vaikų reumatologijoje susidomėjimas neutrofilų vaidmeniu JIA patogenezėje po truputį blėso ir nuo 1990 metų visai išnyko iš vaikų reumatologijos literatūros [Jarvis JN, 2007].

2000 metais vokiečių mokslininkas Froschas su kolegomis iš Miunsterio universiteto Vokietijoje pranešė apie savo tyrimą – mieloidinės kilmės baltymus (MRP8 ir MRP14) JIA metu [Frosch M et al, 2000]. Šiuos baltymus sekretuoja neutrofilai ir monocitai, leukocitams sąveikaujant su endotelium [Foell D, Roth J, 2004]. Šis tyrimas parodė stiprią koreliaciją tarp šių baltymų ir vaikų, sergančių JIA oligoartritu, ligos aktyvumo.

Ūminio uždegimo metu ūmios fazės atsaką pradeda interleukinas-6 (IL-6). Užsitęsęs jo veikimui, sulėtėja uždegimą skatinančių citokinų aktyvumas, prasideda neutrofilų apoptozė, fagocitozė ir neutrofilus uždegimo vietoje pradeda keisti mononuklearinės ląstelės. Užsitęsęs uždegimui, neutrofilai patys gali būti toksiški ir sukelti uždegimines ligas [Kaplanski G, 2003]. Apoptoziniai neutrofilai ekspresuoja savo membranose naujus antigenus, kuriuos atpažįsta įvairūs receptoriai, esantys makrofaguose, ir toliau vyksta fagocitozė. Šio proceso metu padidėja augimo faktoriaus- β ir monocitų chemotaksinio baltymo (MCP-1) sekrecija, kas vėl skatina monocitų susitelkimą [Yamashiro S, 1999]. Monocitams keičiant neutrofilus, ūminį uždegimą pakeičia lėtinis [Gabay S, 2006].

5.5. Vaikų lėtinių artritų biožymenys

Kadangi JIA su savo formomis yra labai heterogeniška liga, jos eigos ir išeičių prognostiniai žymenys yra itin svarbūs. Biožymenys – bet kokia medžiaga, struktūra ar procesas, kuriuos galima išmatuoti ir kurie gali turėti įtakos, siekiant paaiškinti ar nuspėti su sveikata susijusias išėtis [Gallo V, 2011]. Klinikiniai simptomai, kaip ir biožymenys, taip pat gali pranašauti tam tikrus ligos rezultatus. Klinikinė išraiška ir uždegimo žymenys ligos pradžioje, ūminės ligos eiga, radiologiniai pokyčiai, atsakas į gydymą, autoantikūnų nustatymas – rodikliai, kurie ypač domina tyrėjus, ieškančius lėtinių artritų blogos prognozės veiksmų [Ravelli A, 2003; Beukelman T, 2011].

5.5.1. C reaktyvinis baltymas (CRB)

C reaktyvinis baltymas (CRB) yra ūminės fazės atsako į audinių pažeidimą baltymas. CRB – tai ciklinis pentamerinis oligopeptidas, kuris taip pavadintas dėl jo gebėjimo sudaryti precipitates su pneumokokų C grupės polisacharidu esant Ca^{++} . Pirmieji tai pastebėjo Tillet'as ir Francisas' 1930 metais [Pepys MB, 2003]. Šis baltymas sintetinamas kepenyse, jo gamybą aktyvina interleukinas-6 (IL-6), interleukinas-1 (IL-1), interferonas γ (IFN- γ) ir tumoro nekrozės faktorius- α (TNF- α). CRB sintezę taip pat aktyvina uždegiminis procesas – ūminės infekcijos, traumos, operacijos, audinių nekrozė ir kiti pažeidimai (metabolinė koma, šokas ir kt.) [Klinikinės imunologijos įvadas, 2001]. Taigi CRB yra įgimto imuniteto komponentas ir klinikinėje praktikoje naudojamas kaip uždegimo žymuo [Amezcu-Guerra LM, 2010].

Ūminės infekcijos metu CRB kiekis svarbus diferencijuojant bakterines ir virusines ligas. Labai didelis CRB kiekis būdingas bakteriniam uždegimo procesui, o virusinės infekcijos metu CRB kiekis dažniausiai būna nedidelis (iki 35 mg/l) [Haran JP, 2013]. Manoma, kad CRB nekinta virusinių infekcijų metu todėl, kad jų metu nepažeidžiama ląstelės membrana [Putto A, 1985]. Pagrindinė CRB funkcija yra komplemento sistemos aktyvinimas klasikiniu

būdu jungiantis prie bakterijos membranos ar imuninių ląstelių per jų Fc γ receptorius.

M. Pääkkönenas, su kolegomis ištyręs CRB galimybes diagnozuoti kaulų ir sąnarių infekcijas 265 vaikams, sergantiems septiniu artritu, padarė išvadas, kad CRB jautrumas aptinkant bakterinę sąnario infekciją siekė 95 procentus, ir tai yra didžiausias nustatytas jautrumas nei anksčiau publikuotuose duomenyse [Unkila-Kallio L, 1994; Levine MJ, 2003; Pääkkönen M, 2010]. Be to, M. Pääkkönenas įrodė, kad CRB yra jautresnis gydymo efektyvumo įvertinimo ir kontrolės kriterijus nei eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) [Pääkkönen M, 2010]. Padidėjusi CRB koncentracija koreliuoja su aktyviu sinovitu JIA metu ir nebūna padidėjusi, jeigu vaikams nėra uždegimo simptomų [Gilliam BE, 2008]. Padidėjusi CRB koncentracija įtraukta į ACR rekomenduojamą JIA gydymo algoritmą kaip prognostinis sunkios sąnarių ligos eigos faktorius [Beukelman T, 2011].

5.5.2. Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG)

Daugelį metų eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) buvo naudojamas kaip pagrindinis ūminės fazės reakcijos žymuo, nes tai vienas seniausių ir paprasčiausių laboratorinių tyrimų. Pirmą kartą vertikaliai pastatytą mėgintuvėlį su krauju panaudojo R. Fahreusas 1918 metais, o 1921 metais tyrimą patikslino ir aprašė švedų gydytojas A. Westergrenas [Zlonis M, 1993]. ENG netiesiogiai nusako fibrinogeno, imunoglobulinų ir kitų ūmios fazės baltymų koncentracijų kraujyje padidėjimą [Amezcu-Guerra LM, 2010]. Įvairūs katijoniniai baltymai kraujyje skatina formuotis „monetų stulpelio“ struktūras, dėl to padidėja nusėdimo greitis [Saadeh C, 1998]. Jau minėto Pääkköneno tyrimo duomenimis, ENG jautrumas diagnozuojant bakterinę infekciją siekė 94 procentus, tačiau, kitaip nei CRB, ENG padidėjimas buvo išmatuotas jau pirmą parą, o tai leidžia manyti, kad ENG yra ankstyvesnis ir objektyvesnis uždegimo aktyvumo žymuo [Pääkkönen M, 2011]. Taip pat nustatyta, kad nuolatinis ENG padidėjimas JIA sergantiems vaikams gali

pranašauti blogos prognozės artrito eigą [Flato B, 1998; 2003; 2006]. Tačiau daugybe retrospektyvių ir prospektyvių tyrimų įrodyta, kad ENG mažiau patikimas artrito atkryčio, ligos kontrolės ar gydymo efektyvumo žymuo nei CRB [Ravelli A, 1997; Magni-Manzoni S, 2005; Hyrich KL, 2010; Miller LM, 2011; McErlane F, 2012].

5.5.3. Antinukleariniai antikūnai (ANA)

Antinukleariniai antikūnai (ANA) yra autoantikūnai, nukreipti prieš viduląstelinius branduolio antigenus. ANA ir keli antigenai specifiniai branduolio antikūnai dažnai nustatomi vaikų reumatinių ligų metu [Meroni PL, 2010]. Iki šiol galutinai neatsakyta, ar šie antikūnai yra ligos pasekmė, ar ligos priežastis [Southwood TR, 1991]. ANA seniai nustatomi jaunatvinių artritų metu, ir šių autoantikūnų paplitimo tyrimų duomenys labai skiriasi – galbūt dėl etninių skirtumų ir antikūnų nustatymo laboratorijoje metodikos įvairumo [Reiff A, 2002]. Tradiciškai ANA nustatomi netiesioginės imunofluorescencijos metodu naudojant Hep-2 vėžinių ląstelių kultūras [Osborn TG, 1984; Meroni PL, 2010; Fritzler MJ, 2011].

Sergant JIA, ANA dažniausiai nustatomi mažoms mergaitėms (iki 5 metų), ypač sergančioms oligoartritu; rečiausiai ANA randami vyresniems berniukams ir vaikams, sergantiems sisteminė JIA forma [Malleon PN, 2010]. Taip pat įrodytas ANA ryšys su uveito rizika vaikams, sergantiems JIA. Rizika susirgti uveitu oligoartritu sergantiems ir ANA turintiems ligoniams padidėja iki 65–85 procentų [Saurenmann RK, 2003; Cassidy JT, 2011]. Pastaruoju metu ypač daug rašoma apie ANA reikšmę atpažįstant galimai homogeninę pacientų, sergančių JIA, grupę [Ravelli A, 2011]. Šiuo metu ANA nustatymas nėra nė vienos JIA kategorijos diagnostinis kriterijus, o teigiami antikūnai gali tik patvirtinti JIA ligą ir būti laikomi uveito vystymosi rizikos faktoriumi.

Italų mokslininkai A. Ravelli ir A. Martini, 2010 ir 2012 metais nuodugniai ištyrė vaikų su JIA stebėjimų duomenis, iškėlė hipotezę, kad ANA būdingi

labai homogeniškai JIA pacientų grupei su panašia klinika, prognoze ir išėjimais. Įrodyta, kad ANA gali būti nustatomi JIA oligoartritu, poliartritu su neigiamu RF ir psoriaziniu artritu sergantiems vaikams, ir šių skirtingų formų ligoniai dėl teigiamų ANA turi labai daug bendrų klinikinių bruožų [Ravelli A, 2005; Polat A, 2011]. Todėl daroma prielaida, kad vaikų artritų su teigiamais ANA grupė galėtų būti viena atskira forma, neatsižvelgiant į pažeistų sąnarių tipą (oligoartritas, poliartritas) ar esamą psoriazę. Apibendrinant galima teigti, kad teigiami ANA charakterizuoja šiuos požymius: ankstyvas ligos amžius, liga būdingesnė moteriškajai lyčiai, asimetrinis artritas ir didelė uveito rizika [Felici E, 2006].

5.5.4. HLA B27 reikšmė artritams

Pastaruosius keturis dešimtmečius dauguma genetikos darbų buvo sutelkta į HLA genų tyrimą. HLA genai rasti genomo, dar vadinamo žmogaus pagrindiniu audinių suderinamumo kompleksu (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), regione, išsidėsčiusiame 6 chromosomos trumpajame petyje p21.3 dalyje. HLA kompleksas gali būti skirstomas į I (HLA-A, HLA-B ir HLA-C) ir II (HLA-DR, DQ ir DPB) klasių molekules, kurios skiriasi savo atliekama funkcija [Klinikinės imunologijos įvadas, 2001].

HLA ryšį su JIA daugiausia nagrinėjo amerikiečių mokslininkas Murray su kolegomis. I klasės HLA molekulių funkcija yra pristatyti endogeninius antigenus CD8⁺ citotoksinėms T ląstelėms. II klasės HLA molekulės pristato egzogeninius antigenus CD4⁺ *T-helper*. Tai leidžia manyti, kad ir JIA gali sukelti įvairūs neatpažinti artritogeniniai antigenai [Murray KJ, 1999]. Siekiant įrodyti tiesioginį HLA B27 ryšį su reaktyviuoju artritu, buvo suformuluota artritogeninių baltymų hipotezė (Leirisario-Repo M, 2006). Įrodyta, kad kai kurie *Chlamydia spp.* ir *Yersinia spp.* baltymai gali būti pateikti imuninėms ląstelėms tik per HLA B27 [Kim PS, 2009].

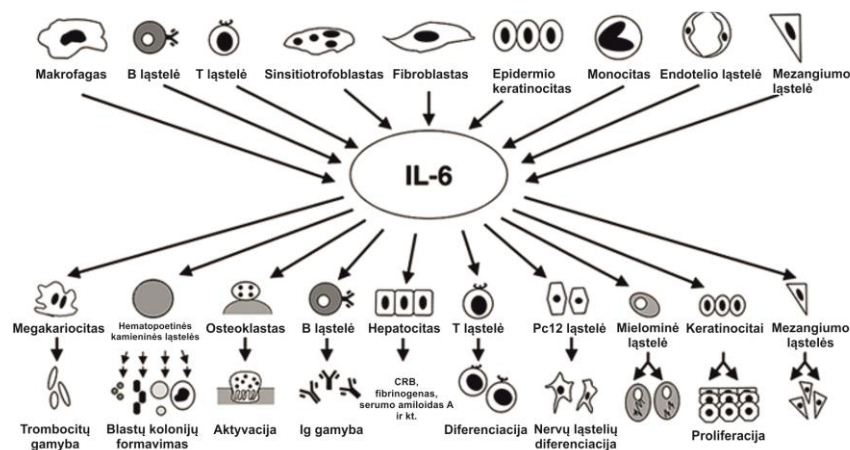
Murray ir kiti tyrėjai nustatė, kad HLA A2 daugiausia susijęs su ankstyvos pradžios mažai sąnarių pažeidžiančiu artritu (arba oligoartritu), kuriuo suserga mergaitės (Oen K, 1982; Murray JK, 1999), o HLA B27, priklausomai nuo amžiaus, dažniau nulemia, kad oligoartritu suserga berniukai (50 procentų rizika susirgti sukakus 7,3 metų, 80 procentų rizika – 11,9 metų) [Murray JK, 1999]. Ištirta, kad vėliau daugumai tokių ligonių išsivysto sakroileitas, ir tokia ligos forma pagal ILAR kriterijus pradėta vadinti JIA su entezitu [Cassidy JT, 2011]. JIA su teigiamu RF būdingesnis tiek vaikams, tiek suaugusiesiems, turintiems HLA-DR4 [Thomson W, 2002].

Geriausiai žinomas HLA B27 ryšys su reaktyviuoju artritu. Didžiojoje Britanijoje Keatas [1983] su kolegomis vienas pirmųjų ištyrė sergančių ReA vaikų HLA B27. Šį antigeną turėjo net 90 procentų ligonių, ir tai buvo didžiausias nustatytas HLA B27 ryšys su vaikų reaktyviuoju artritu. Tiesa, tyrime dalyvavo sunkiu artritu sergantys vaikai, tuo metu besigydantys lignoninėje. Todėl naujausi tyrimai nustato ne daugiau kaip 50 procentų pacientų, turinčių HLA B27 [Leirisalo-Repo M, 2003; 2007].

5.5.5. Interleukinas-6 (IL-6)

Interleukinas-6 (IL-6) – daugelio autoimuninių ligų uždegimą ir imunines reakcijas inicijuojantis ir palaikantis citokinas [Lipsky P, 2006]. Kadangi šis citokinas dalyvauja daugelyje imuninių procesų, manoma, kad IL-6 prisideda ir prie lėtinių artritų patofiziologijos [Kishimoto T, 2006]. Ūminio ir lėtinio uždegimo metu IL-6 sekretuoja makrofagai, endotelinės ląstelės ir audinių fibroblastai [Gabay C, 2006]. Šio citokino biologinis veikimas pasiekiamas IL-6 prisijungus prie ląstelės membranoje arba tirpios formos IL-6 receptorių. Toks kompleksas (sIL-6R α) jungiasi prie signalą perduodančios ląstelės (endotelio, makrofago ir kt.) struktūroje esančio baltymo gp130, o tai nulemia signalo perdavimą kitiems citokinams [Kishimoto T, 2010].

IL-6 atlieka daugelį uždegimą skatinančių funkcijų: stimuliuoja ūmios fazės baltymų sintezę hepatocituose, neutrofilų sintezę kaulų čiulpuose ir kt. (1 pav.) [Nishimoto N, 2010]. Tyrimuose su pelėmis įrodytas dvejopas IL-6 vaidmuo: organizmą apsaugantis ir uždegimą skatinantis (lėtinio uždegimo metu) [Ohshima S, 1998; Xing Z, 1998; Sasai M, 1999 ir kt.]. Lėtinių artritų metu IL-6 skatina uždegiminių mediatorių ekspresiją, leukocitų migraciją į uždegimo vietą, sinovitą, kremzlės irimą ir sąnario struktūrų erozijas [Jones SA, 2005]. Prieš kelis dešimtmečius daugelis autorių įrodė IL-6 ryšį su JIA ligos aktyvumu [De Benedetti F, 1992; Madson KL, 1994; Kutukculer N, 1998 ir kt.], o dabar jau žinoma, kad IL-6 yra pagrindinis sJIA citokinas [De Benedetti F, 1998; Woo P, 2005]. Daugelis sJIA klinikinių simptomų yra nulemti būtent šio interleukino: lėtinė anemija, augimo sulėtėjimas [Souza LS, 2008], osteoporozė, trombocitozė, amiloidozė [Kishimoto T, 2010] ir kt. Peake'as su kolegomis, ištyręs 86 ligonių, sergančių JIA, IL-6 ir jo tirpaus receptoriaus (sIL-6R) koncentracijas kraujo serume ir sąnario skystyje, nustatė statistiškai patikimą IL-6 ryšį tiek su ENG, tiek su CRB [Peake NJ et al, 2010].



1 pav. IL-6 reikšmė audinių ląstelėms (Naka *et al. Arthritis Res* 2002 4(Suppl 3):S233-S242]

IL-6 ne tik sukelia ūmios fazės reakcijas, bet ir skatina specifines ląstelinio ir humoralinio imuniteto reakcijas: B ląstelių diferenciaciją, imunoglobulinų sekreciją ir T ląstelių aktyvaciją. Ūminis uždegimas pasibaigia pradėjus monocitams kauptis uždegimo vietoje. Jau minėta, kad IL-6 vaidina svarbiausią vaidmenį lėtiniam uždegimui keičiant ūminį [Gabay C, 2006].

5.5.6. S100 baltymai ir jų reikšmė artritams

Yra žinoma daugiau kaip 20 šios grupės baltymų. Šie baltymai pirmą kartą aprašyti 1965 metais [Foell D, 2004]. Audiniams savitas S100A8 (kitaip vadinamas kalgranulinu A), mieloidinės kilmės baltymas 8 (angl. *myeloid-related protein 8*, MRP8), yra sudarytas iš 93 amino rūgščių ir yra 10,8 kDa molekulinio svorio. S100A9 (kalgranulinas B, MRP14) susideda iš 114 amino rūgščių ir jo molekulinis svoris yra 13,2 kDa. S100A12, arba kalgranulinas C, naujai atrastas RAGE (galutinių glikozilinimo produktų receptorių) baltymas, veikiantis nepriklausomai nuo S100A8 ir S100A9 baltymų, gausiai ekspresuojamas granulocituose [Perera Ch, 2010]. Dar visai neseniai manyta, kad S100A12 yra atskiras fagocitams savitas S100 baltymas. Jis susideda iš 91 amino rūgšties ir yra 10,4 kDa molekulinės masės. Visi šios šeimos nariai koduojami 1q21 chromosomoje. Šiame geno lokuse kalgranulinų genai išsidėstę nuosekliai: S100A8, S100A12 ir S100A9 [Foell D, 2004].

Dauguma S100 baltymų yra homodimerai, bet kai kurie susijungia į heterodimerus. Šis procesas nuo kalcio nepriklausomas – kalcis svarbus tetramerų formavimuisi. Tokią heterodimero formą sudaro S100A8/S100A9 (vadinamasis kalprotektinas, MRP 8/14) [Foell D, 2004; Cerezo LA, 2011]. Kalprotektinas iš visų ląstelės baltymų labiausiai sugeba fagocituose surišti kalcį. Neutrofiliniuose granulocituose kalprotektinas sudaro apie 40 procentų tirpių ląstelės baltymų turinio [Goyette J, 2011].

S100 kalciją prijungiantys baltymai yra daugiafunkciniai, reguliuojantys įvairias ląstelių veiklas. Juos galima vadinti aliarminais, nes duoda signalą apie pažeidimą labai ankstyvoje audinių pažeidimo stadijoje [Cerezo LA, 2011].

S100A8, S100A9 ir S100A12 gausiai išskiriami uždegimo vietoje. S100 baltymų šeima reumatologijoje sukėlė didelį susidomėjimą, nes jie parodo fagocitozės aktyvumą. S100A8 ir S100A9 baltymų sekrecija makrofaguose ir neutrofiluose stimuliuojama sąveikaujant šioms ląstelėms su endoteliumu [Foell D, 2004; Sunahori K, 2006].

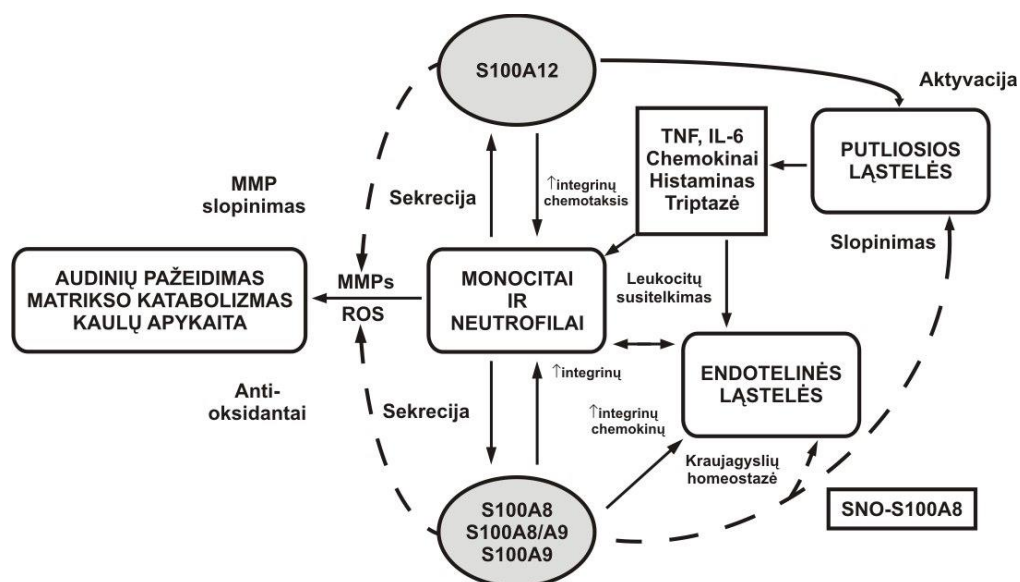
Ūminio uždegimo metu randamas tik S100A9, o S100A8 baltymo ryškiai daugėja lėtinio uždegimo metu. Padidėjusi šių baltymų sekrecija matoma kraujo serume, sąnariame skystyje ir sinovijoje, taip pat ir įvairių kitų uždegiminių ligų metu: reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito ir kt. Kalprotektino koncentracija koreliuoja su daugeliu ligos aktyvumo rodiklių, net pažeistų sąnarių skaičiumi, bendru ligos aktyvumu ir, aišku, CRP ir ESR. Tokia koreliacija ypač matoma JIA metu [Foell D, 2004; Hsu K, 2009; Pietzsch J, 2009; Cerezo LA, 2011]. Sergant sJIA, padidėjęs S100A8/S100A9 kiekis padeda ne tik nustatyti sisteminę ligos formą, bet ir išskirti infekcinėmis ligomis sergančius ligonius ar net leukemiją [Foell D, 2004; Wittkowski H, 2008].

S100A8 ir S100A9 sudaro heterodimerinį kompleksą ir yra sekretuojami, kai ląstelės aktyvuojamos [Wulffraat NM, 2003]. Didelė koncentracija sinoviniame skystyje rodo, kad jie gaminami vietiniais infiltravusių sinovijų fagocitais. Kalgranulinų koncentracija sergančio artritu ligonio sąnariame skystyje yra apie 10 kartų didesnė nei to paties ligonio kraujo serume [Wittkowski H, 2008].

Pastaraisiais metais plačiausiai tyrinėjamos ekstraląstelinės šių baltymų funkcijos. Ekstraląstelinis baltymų kompleksas pritaikomas kaip puikus daugelio ligų, ypač RA ir JIA, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminio proceso

biožymuo [Cerezo LA, 2011]. Padidėjusi kalprotektino koncentracija taip pat nustatoma psoriazinio artrito, sepsio, aterosklerozės, ūminio koronarinio sindromo, miokardo infarkto, cukrinio diabeto, vaskulitų, transplantanto atmetimo, sisteminės raudonosios vilkligės (SRV), glomerulonefrito, pankreatito, dermatomiozito, polimiozito ir kitų ligų metu [Guillaume S, 2000].

Naujausiose publikacijose iškeliami teiginiai, kad kalgranulinai yra ne tik svarbūs kaip uždegimo biožymenys, bet ir vaidina vieną pagrindinių vaidmenų uždegiminių ligų patogenezėje. Prouždegiminis, t.y. uždegimą skatinantis, veikimas pavaizduotas 2 pav. [Wittkowski H, 2008].



2 pav. Uždegimą skatinantis ekstraląstelinis S100 baltymų vaidmuo artritų patogenezėje [Perera Ch. *Immunology and Cell Biology*, 2010; 88, 41-49]

Vertinant S100 baltymų funkcijas, vis dėlto pateikiama keletas prieštaringų pastabų dėl jų vaidmens. Kadangi S100A8 ir S100A9 genai yra reguliuojami ir prouždegiminių, ir priešuždegiminių mediatorių, jų funkcija priklauso nuo keleto veiksnių: ląstelės tipo, uždegiminėje aplinkoje veikiančių baltymų indukciją mediatorių, juos atpažįstančių receptorių ir jų pasikeitimų po baltymų transliacijos. Dėl to kai kurie autoriai abejoja, ar visiškai tikslu pavadinti S100

baltymus „prouždegiminiais“. Be to, tikėtina, kad tam tikromis aplinkybėmis gausi kalgranulinų ekspresija gina organizmą nuo svetimų makromolekulių. Pavyzdžiui, esant pjautinei žaizdai odoje tikėtina, kad S100A8 ir S100A9 ekspresija ir jų padidėjusi koncentracija gali turėti gydomąjį poveikį žaizdų gijimui ir kovai su bakterine infekcija [Sunahori K, 2006]. Įdomu, kad padidėjusi kalprotektino koncentracija nustatoma sveikų naujagimių išmatose 3–30 dienų po gimimo, dėl to šie baltymai galėtų būti susiję su normaliu imuniniu atsaku į bakterinę infekciją [Foell D, 2007]. Daugiausiai ištyrinėtas S100 baltymų dalyvavimas sąnarių pažeidimo mechanizme reumatoidinio artrito metu. Jų priešuždegiminės funkcijos kol kas analizuojamos eksperimentiniuose tyrimuose su pelėmis. Įrodyta, kad MRP14 turi skausmą malšinantį poveikį ir yra efektyvus ūminių uždegiminių skausmų metu. Apibendrinant galima konstatuoti, kad, kalbant apie šių baltymų prouždegimines funkcijas, niekada negalima pamiršti jų gebėjimo moduluoti uždegimą [Ehrchen JM, 2009].

Iš gausybės fagocitų gaminamų molekulių S100 baltymai yra vieni svarbiausių mediatorių ūminių ir lėtinių uždegiminių ligų, ypač artrito, metu. Geriausiai ištyrinėtas jų vaidmuo reumatoidinio artrito patogenezėje. Aktyvinti fagocitai, ekspresuojantys S100 baltymus, yra pirmosios ląstelės, infiltruojančios uždegiminius sinovinius audinius [Perera Ch, 2010]. Įtariant reumatinę ligą, anksti nustačius padidėjusią kalprotektino koncentraciją žmogaus audiniuose, iš karto galvojama apie uždegimą sinovijoje [de Seny D, 2008]. Jau minėta, kad artrito pažeistame sąnariniame skystyje kalprotektino randama 10 kartų daugiau nei to paties ligonio kraujo serume. Tai rodo, kad šių baltymų koncentracija serume padidėja dėl jų sekrecijos aktyvintuose fagocituose sinovijoje ir sąnariniame skystyje. Todėl jų, kaip uždegimo žymenų, nustatymas suteikia daug svarbesnės informacijos apie vietinio uždegimo mastą nei sisteminio uždegimo atsako žymenys – CRP ar ESR [Foell D, 2004; Goyette J, 2011]. Medicinos praktikoje pastarieji parametrai vertinant ligos

aktyvumą yra nustatomi kasdien, nors jų specifiškumas ir jautrumas, esant sinovijos uždegimui, ribotas. Kalprotektinas atsiranda kraujyje anksčiau nei CRP ir cirkuliuoja ilgiau nei IL-6 [Chen YS, 2009].

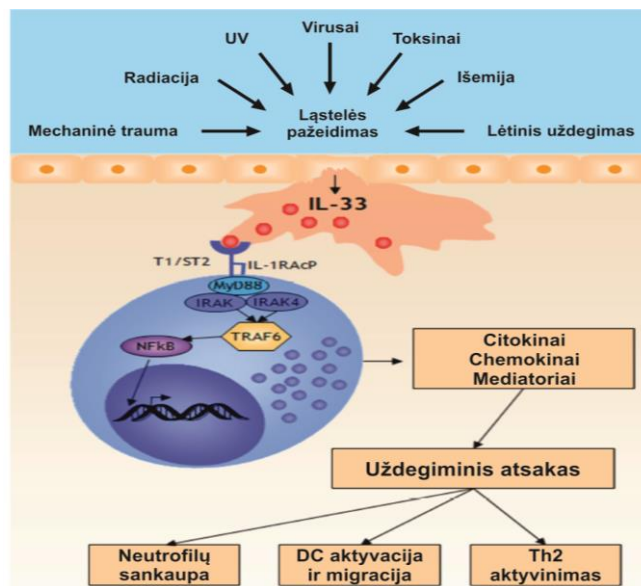
Nežiūrint į gana gausius duomenis apie S100 baltymų, o ypač kalprotektino dalyvavimą uždegime, kol kas nėra atsakymo apie jo, kaip apie lėtinio uždegimo biožymens, reikšmę prognozuojant JIA eigą ir išėtis.

5.5.7. Interleukinas-33 (IL-33)

Pastaruoju metu labai daug dėmesio skiriama interleukino-1 (IL-1) reikšmei artritų ir kitų sisteminių jungiamojo audinio ligų patogenezėje, taip pat naujo gydymo strategijai [Dinarello CA, 2011]. IL-1 – svarbus destruktinių uždegiminių ligų, tokių kaip jaunatvinis idiopatinis artritas ar reumatoidinis artritas, mediatorius. Naujausias šios šeimos citokinas, 2005 metais atrastas mokslininko J. Schmitzo, yra IL-33 [Schmitz J, 2005]. Žmogaus organizme IL-33 daugiausia randamas odoje, plaučiuose, adipocituose, sinovijoje [Wood IS, 2009; Ku D, 2010]. Šis citokinas daugiausia lokalizuojasi ląstelių branduolyje [Carriere et al, 2007], bet gali būti randamas ir citoplazmoje [Kakkar R. 2012].

Šiam citokinui atsipalaiduoti iš ląstelės nereikia papildomo signalo, nors ir iki šiol mokslininkai daug diskutuoja apie tikrąją IL-33 biologiją [Hongnga L, 2013]. IL-33 jungiasi prie receptorių komplekso, sudaryto iš ST2L ir IL-1 receptoriaus pridėtinio baltymo, esančio eozinofiluose, basofiluose, putliosiose ląstelėse, natūraliuose *kileriuose* (NK), Th2 limfocituose [Haraldsen G, 2009]. Luthi su kolegomis nustatė, kad IL-33 atsipalaiduoja iš ląstelės jos nekrozės metu būdamas biologiškai aktyvios formos, o ląstelės apoptozės metu IL-33 iš karto inaktyvuojamas kaspazės fermentų [Luthi et al, 2009]. Naujausi tyrinėjimai parodė, kad įvairių uždegiminių ligų metu kraujo serume randamos didelės IL-33 koncentracijos. Prieita prie išvados, kad šis citokinas gali ne tik atsipalaiduoti žūstant ląstelei, bet ir būti aktyviai sekretuojamas [Mirchandani

et al, 2012]. Taigi galima teigti, kad IL-33 atlieka esminį vaidmenį procese tarp pirminio ląstelės pažeidimo ir įgimto imuninio atsako (3 pav.) [Le H, 2013].



3 pav. IL-33 reikšmė artritų patogenezėje [Lunderius- Andersson C. *Frontiers in Immunology*, 2012;19(3):82]

Iki šiol IL-33 įtaka imuniniam atsakui nėra galutinai išnagrinėta, bet tikrai žinoma, kad jis turi reikšmės keletui lėtinių uždegiminių ligų: bronchinei astmai, SRV, sistemeinei sklerozei, Behceto ligoms [Lunderius-Andersson C, 2012]. Įrodyta, kad IL-33 skatina IL-6, IL-1 β , TNF- α , monocitų chemotaktinio baltymo-1, prostaglandinų ir kitų citokinų gamybą ląstelėse [Moulin D, 2007]. Daugiausia duomenų apie IL-33 vaidmenį artritų patogenezėje sukaupta tyrinėjant suaugusiųjų RA, ir tik pavieniai autoriai mini galimą jo reikšmę sJIA vystymuisi, daugiau kalbėdami bendrai apie IL-1 [Dinarello CA, 2011].

Fraseris su bendraautoriais [2006] ligonių, sergančių RA, sąnariame skystyje rado daug didesnes IL-33 ir jo tirpaus receptoriaus ST2 koncentracijas, palyginti su ligonių, sergančių neuždegimine sąnario patologija. Hongas su kolegomis, ištyrę 81 ligonio, sergančio RA, sąnarinį skystį, nenustatė padidėjusio IL-33 kiekio, palyginti su kitais artritais (ne RA) sergančiais ligoniais. Jų nuomone, tai galėjo lemti kitų citokinų, kurie skatina IL-33

gamybą, padidėjimą ne RA sergantiems pacientams [Hong YS, 2011]. Palmeris su bendraminčiais aprašė šių citokininų atsiradimą RA ligonių sąnariuose skystyje labai ankstyvoje uždegimo fazėje ir stiprią koreliaciją su ūmios fazės baltymu CRP [Palmer G, 2009].

Sinovinius audinius RA metu gausiai infiltruoja makrofagai, ir įrodyta, kad jų aktyvumas koreliuoja su RA ligos sunkumu [Kinne RW, 2000]. Tai leidžia teigti, kad makrofagai, sinovijos fibroblastai, endotelio ląstelės, aktyvintos dendritinės ląstelės – pagrindinis IL-33 šaltinis [Schmitz J et al, 2005]. Literatūroje buvo atsiradę duomenų, kad IL-33 koncentracija serume gali priklausyti nuo ligonio amžiaus, tačiau Hongas su kolegomis, ištyrę RA sergančių pacientų grupę, patikimo skirtumo tarp įvairaus amžiaus grupių negavo [Hong YS et al, 2011]. Naujausi tyrimai parodė, kad IL-33 kiekis ryškiai sumažėja RA sergantį ligonį pradėjus gydyti anti-TNF- α preparatais, ir koreliuoja su IgM kilmės autoantikūnais (RF, anticitruliniais antikūnais), IL-6 ir IL-1 koncentracijomis [Mu R et al, 2010].

Kadangi IL-33 skatina Th1/Th17 imuninį atsaką ir aktyvina uždegimą skatinančių citokininų gamybą, manytina, kad IL-33 svarbus ir vaikų lėtinių artritų vystymuisi. Literatūroje nėra aprašyta IL-33 tyrimų, atliktų su JIA sergančiais vaikais.

Diagnozuoti lėtinį artritą / JIA vaikams ankstyvoje ligos stadijoje labai sudėtinga dėl daugelio priežasčių. Liga yra labai heterogeniška, klinikinė išraiška įvairi, be to, pagrindinis simptomas yra sąnario uždegimas, kuris gali būti ir daugelio kitų ligų klinikinis simptomas. Teisinga diagnozė ūminėje ligos stadijoje ir laiku pradėtas ankstyvas tinkamas gydymas sumažina sąnarių kontraktūrų formavimosi, raumenų atrofijos, sutrikusio galūnės augimo riziką. Todėl labai svarbu numatyti ankstyvą lėtinės ligos pradžią ir užkirsti kelią blogai ligos išėičiai. Nors per pirmus 6 ligos mėnesius vaikui pagal įsivyravusią kliniką patvirtinama liga ir jos pobūdis, vis tiek negalima

patikimai numatyti, kokia bus artrito eiga, nes kiekvienos ligos vaizdas ir eiga individualūs. Toks lėtinio vaikų artrito heterogeniškumas ir paskatino eksperimentines studijas, plačiai tyrinėjančias ankstyvus artritų blogos prognozės veiksnius.

5.6. Ligos išėjimas

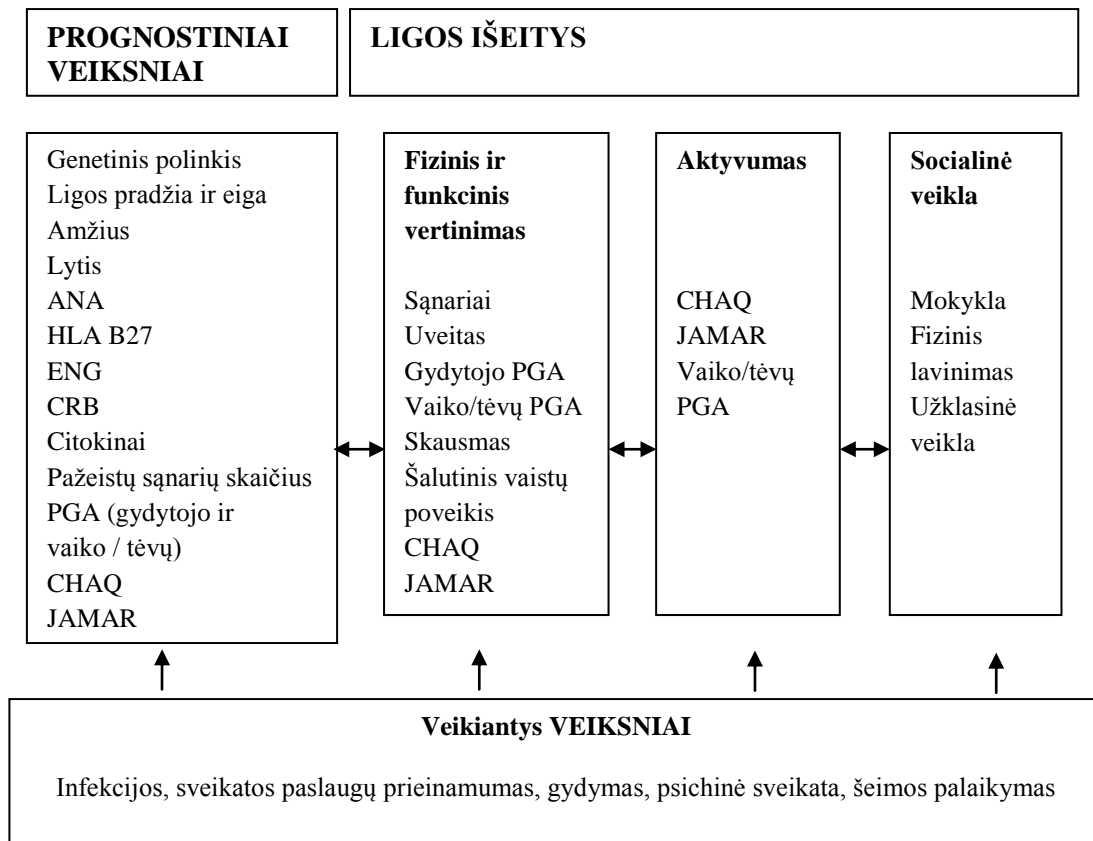
Lėtinė sąnarių liga gali turėti esminės įtakos vaiko augimui ir vystymuisi, taip pat fiziniams ir psichologiniams jo funkcijoms. Ligos padariniai gali būti labai įvairūs, todėl nustatyti konkrečios žalos vaiko organizmui neįmanoma. Žinant apie ilgalaikę lėtinio artrito išėjimą, svarbu tinkamai gydyti, informuoti vaiką ir jo šeimą apie ligą, suteikti visas galimas sveikatos paslaugas.

Ligos išėjimas – tai visi ligos padariniai per visą ligos istoriją [Wallace CA, 2011]. Tačiau konkrečiai pasakyti apie ligos padarinius įmanoma tik ligoniui pasveikus. Todėl labai svarbu nustatyti ne tik ligos išėjimą, bet ir ligos padarinius tam tikrais stebėjimo momentais [Hyrich KL, 2010]. Ligos procesas, prognostiniai ir sąveikos veiksniai, ligos išėjimų vertinimas schematiškai pavaizduoti 4 pav. Ligos aktyvumo, remisijos ir kitų ligos padarinių nustatymas labai svarbus atliekant klinikinius tyrimus ir lyginant jų rezultatus.

Lėtinės sąnarių ligos įvertinimo metodai gali būti skirstomi į ligos aktyvumo ir ligos žalos nustatymą [McErlane F, 2013]. Ligos aktyvumą rodo tuo momentu esantys visi sąnario ir ekstrasąnariniai pažeidimai. Ligos žalą sudaro per ilgą laiką atsiradęs sąnario pažeidimas ir neįgalumas, taip pat su jais susiję ekonominiai padariniai. Ligos aktyvumo nustatymo metodų per ilgą laiką sukurta tikrai nemažai, bet nė vienas jų nėra patikimas.

Ligos aktyvumo bendrasis balas susideda iš daugelio skirtingų matų. Paprastai jis daug tikslesnis nei atskiri matai, todėl padidina statistinę galią, nustatant klinikinių tyrimų metu [Neogi T, 2008].

JIA sergama ne tik vaikystėje – daugiau kaip 1/3 vaikų liga tęsiasi ir suaugus [Foster HE, 2003; Minden K, 2009].



4 pav. Lėtinio artrito ligos prognostinių veiksnių, išeičių ir eigos schema. Čia: ANA – antinukleariniai antikūnai; HLA B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvinis baltymas; PGA – (gydytojo ir vaiko / tėvų) bendras ligos aktyvumo vertinimas; CHAQ – Vaikų sveikatos vertinimo klausimynas; JAMAR – Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas.

5.6.1. Sąnarių ligos aktyvumo nustatymas

Ligos aktyvumo nustatymas yra svarbiausias vaikų, sergančių JIA, klinikinio ištyrimo komponentas, nes ilgai besitęsianti aktyvi liga lemia sunkius sąnarių pažeidimus ir funkcinę negalią. Bėgant laikui ligos aktyvumo lygio nustatymas svarbus dviem požiūriais – vertinant nuolat prižiūrimo paciento būklę ir gydymo ligą modifikuojančiais ar biologiniais vaistais efektyvumą įvairių klinikinių tyrimų metu [Brunner HI, 2009].

Ligos aktyvumas nustatomas labai įvairiomis priemonėmis – tai visapusiškas vertinimas, skausmo skalė, pažeistų sąnarių skaičiaus nustatymas, funkcinis

gebėjimų klausimynai, ūmios fazės baltymų rodikliai, rečiau vertinami net hemoglobino, leukocitų, trombocitų, serumo imunoglobulinų kiekio pakitimai, kūno svorio pokyčiai, gydymo neefektyvumas [Consolaro A et al, 2009]. Kadangi JIA – tai liga, kurios klinika ir eiga labai įvairi, nėra „auksinio“ standarto (pavyzdžiui, kaip arterinio kraujo spaudimo nustatymas arterinės hipertenzijos metu ar gliukozės koncentracijos monitoringas sergant cukriniu diabetu), kuris parodytų tikrąjį ligos aktyvumą [Barton JL, 2010].

Siekdama standartizuoti ir racionalizuoti sąnarių ligos ištyrimą, ACR patvirtino šešis esminius rodiklius, kuriais remiantis nustatomas JIA ligos aktyvumas: gydytojo bendras ligos aktyvumo įvertinimas (gydytojo PGA), paciento ar jo tėvų bendras ligos aktyvumo įvertinimas (paciento PGA); aktyvaus uždegimo sąnarių skaičius; ribotos funkcijos sąnarių skaičius; funkcinės būklės įvertinimas; uždegiminių laboratorinių rodiklių pokyčių nustatymas [Levinson JE, Wallace CA, 1991].

5.6.2. Gydytojo atliekamas bendras ligos aktyvumo vertinimas (angl. PGA)

Gydytojo atliekamas bendras ligos aktyvumo vertinimas (angl. *physician global assessment*, PGA) kartu su tėvų/pacientų atliekamu bendru ligos aktyvumo vertinimu (angl. *patients global assessment*, PGA) pastaraisiais dešimtmečiais taikomas kaip standartizuotas daugelio reumatinių ligų aktyvumo matas [Giannini EH, 1997; Rider LG, 1997; Barton JL, 2010]. Bendrai vertinant ligos aktyvumą, visapusiškai nustatoma, kaip liga iš esmės paveikia ligonio bendrąją sveikatą, todėl gaunama kur kas daugiau informacijos, nei taikant atskirus ligos aktyvumo matavimo būdus (pavyzdžiui, tiriant kraujo rodiklius ar skausmą) [Choy T, 2014]; taip pat jautriai fiksuojami savijautos pokyčiai [Buchbinder R, 1995], o tai leidžia prognozuoti funkcinis sutrikimus [Khan NA, 2012]. Tai yra subjektyvus ligonio sveikatos būklės interpretavimas, gydytojo pažymimas 10 cm vizualinėje analoginėje skalėje (VAS). Gydytojas atsižvelgia į artrito pažeistų sąnarių skaičių, paciento

nurodomą skausmo balą, pagal klausimynus įvertintą funkcinę būklę, ūmios fazės baltymų rodiklius [Cassidy JT, 2011].

PGA stipriai koreliuoja su ligos aktyvumu [Magni-Manzoni S, 2005], taip pat koreliuoja su pažeistų sąnarių skaičiumi ir skausmu, bet įvairių JIA formų PGA nevienodas, galbūt dėl to, kad ligos aktyvumą nulemia ir kiti veiksniai [McErlane F, 2013]. Vaiko/tėvų PGA priklauso nuo amžiaus, bendros savijautos ir net emocijų [Lal SD, 2011]. Daugelis klinikinių tyrimų įrodė, kad tiek gydytojo, tiek paciento/tėvų PGA svarbūs priimant sprendimą dėl gydymo taktikos [Van Hulst LT, 2011; Pyne L, 2012]. PGA paprastai naudojamas klinikinėse studijose gydymo veiksmingumui įvertinti, nustatant blogos ligos prognozės veiksnius [Drouin J, 2010]. Gydytojo PGA taip pat yra neaktyvios sąnarių ligos arba remisijos kriterijus.

5.6.3. Ligos remisija

Ligos remisija – ilgalaikių stebėjimo studijų esminis veiksnys (svarbiausia išraiška), nes didžiausia JIA ligonių problema ta, kad aktyvi sąnarių liga tęsiasi ir suaugusiojo amžiuje. Kuo ilgiau užsitęsia sinovitas, tuo didesnė sąnario destruktijos rizika, ypač tada, kai griaučių sistema dar formuojasi [Singh G, 1994].

3 lentelė. Neaktyvios JIA ligos ir remisijos kriterijai [Wallace CA, 2004]

Neaktyvi liga:
<ol style="list-style-type: none">1. Nėra aktyvaus artrito sąnariuose.2. Nėra karščiavimo, bėrimo, serozito, splenomegalijos, generalizuotų limfadenopatijų, susijusių su JIA.3. Nėra aktyvaus uveito.4. Normalus ENG, CRB (abu turi būti normalūs, nebent atliekamas tik vienas tyrimas).5. Nėra aktyvios ligos, remiantis gydytojo PGA.
Klinikinė remisija:
<ol style="list-style-type: none">1. Medikamentinė remisija: neaktyvios ligos kriterijai tęsiasi 6 mėnesius, vartojant vaistus.2. Klinikinė remisija (be medikamentų): neaktyvios ligos kriterijai tęsiasi 12 mėnesių, nevartojant vaistų.

Nustatant remisijų dažnį, labai svarbu, kas įeina į „remisijos“ sąvoką (3 lentelė). Įvairiose klinikinėse studijose, tiriančiose vaikų JIA išėtis, nustatomi labai skirtingi remisijų dažniai. Remiantis keliomis didžiausiomis JIA stebėjimo studijomis, naudojant standartizuotas Kaplano-Meierio išgyvenamumo kreives, per 10 metų nustatytas toks remisijos dažnis: sisteminių artritų – 37 ir 38 procentai, oligoartritų – 54, 47 ir 36 procentai, poliartritų (visų bendrai) – 15 procentų, poliartritų su neigiamu RF – 23 procentai, poliartritų su teigiamu RF – 6 procentai ir jaunatvinių spondiloartropatijų – 17 procentų [Wallace C, 2004; Consolaro A, 2009; Martini A, 2010]. Šie skaičiai įrodo, kad nemaža dalis vaikų, sergančių JIA, pasiekia suaugusiųjų amžių sirgdami aktyviu artritu.

Minden su bendraautorais [2000] nustatė, kad ligonio amžius ir laboratoriniai uždegimo rodikliai ligos pradžioje neturėjo jokios reikšmės remisijos trukmei, o HLA B27 turintys pacientai, sergantys oligoartritu, kuriam būdinga vėlesnė ligos pradžia (t.y. susirgę vyresni kaip 6 metų), statistiškai patikimai turėjo mažesnę remisijos tikimybę. Fantini su bendraautorais [2003], ištyrę 683 JIA pacientus ir stebėję ligos aktyvumą 10 metų, įrodė, kad apie trečdalis JIA ligonių pasiekia remisiją, o ligonio lytis ir amžius ligos pradžioje neturi reikšmės remisijos dažniui, bet daug dažniau remisiją pasiekė tie ligoniai, kurie anksčiau kreipėsi į gydymo įstaigą ir buvo gydomi.

Flato su bendraautorais [1998] savo straipsnyje pristatė duomenis, kad jaunas ligonio amžius, DRB1*08, teigiamas RF, ilgai besitęsiantis ENG padidėjimas, daug pažeistų sąnarių per pirmus 6 mėnesius yra sąnarių ligos blogos prognozės rizikos faktoriai. Sisteminio artrito metu 100 procentų remisiją pasiekė ligoniai, kurių ligos eiga monociklė, 37 procentų remisiją – kurių ligos eiga kintanti (su paūmėjimais) ir 23 procentų remisiją – kurių ligai būdingas nuolatinis aktyvumas [Flato B, 1998]. Pažeistų sąnarių simetriškumas ir $ENG \geq 20$ mm/val., kurie pasireiškė per pirmus 6 ligos mėnesius, reikšmingai susiję

su mažesne remisijos rizika ligoniams, sergantiems JIA oligoartritu [Guillaume S, 2000].

5.6.4. JIA funkcinės būklės vertinimas

Vaikų lėtinis artritas paveikia visus vaiko gyvenimo aspektus – fizinius, emocinius, socialinius ir edukacinius. Siekdamas užtikrinti gerą, visapusišką vaiko sveikatos priežiūrą, gydytojas privalo įvertinti visus ligos padarinius, taip pat ir ligos aktyvumą, fizinę ir socialinę funkcijas, gyvenimo kokybę [Haverman L, 2012].

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama paciento/tėvų ligos įsivertinimui (angl. *Patient-Reported Outcomes*, PRO), kai patys ligoniai ar jų tėvai įvertina ligos aktyvumą ir artrito gydymo efektyvumą. Pacientų/tėvų PRO – tai pačių ligonių ar jų tėvų nustatoma ligos daroma žala (Fayers P, Machin D, 2007). Iki šiol naudojami tik keli labai svarbūs ligos aktyvumo matai: skausmas ir bendras savijautos vertinimas [Oliveira S, 2007]. Pačių pacientų visapusiškas ligos įsivertinimas po truputį tampa svarbiu JIA ligos klinikinio ištyrimo komponentu, nes leidžia anksti atpažinti ligos pradžią ar paūmėjimus. Kai kurie iš pažiūros smulkūs kasdienės veiklos sutrikimai (nuovargis, bloga bendra savijauta, miego sutrikimai, prastėjantys mokymosi rezultatai, nesutarimai su draugais, mokytojais, žemas savęs vertinimas) ligoniams gali būti svarbūs ligos aktyvumo rodikliai, tačiau jų pačių nepakankamai įvertinami, o gydytojų nesureikšminami.

JIA poveikiui vaiko sveikatai ir jo gyvenimo kokybei įvertinti sukurta daug klausimynų, kurie apima vienokius ar kitokius visavertės sveikatos aspektus. Tai artrito įtakos vaikams nustatymo skalė (angl. *Childhood Arthritis Impact Measurement Scales*, CHAIMS), vertinanti fizinę negalią ir skausmą; Jaunatvinio artrito funkcinis vertinimas (angl. *Juvenile Arthritis Functional Assessment Report*, JAFAR), vertinantis vaikų, vyresnių kaip 7 metai, funkcinį pajėgumą (tam tikrus gebėjimus atlikti veiksmus); Vaikų sveikatos vertinimo

klausimynas (angl. *Children Health Assessment Questionnaire*, CHAQ), vertinantis vaikų funkcinį neįgalumą; Jaunatvinių artritų įsivertinimo rodiklis (angl. *the Juvenile Arthritis Self-report Index*, JASI), sukurtas daugiausia dėl reabilitacinio gydymo poreikio; Jaunatvinių artritų ligonių gyvenimo kokybės klausimynas (angl. *the Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire*, JAQQ), vertinantis fizines ir psichosocialines funkcijas; Vaikų artritų sveikatos profilis (angl. *the Childhood Arthritis Health Profile*, CAHP), pritaikantis Vaikų sveikatos vertinimo klausimyną JIA ligoniams; Jaunatvinio artrito pažeidimų indeksas (*the Juvenile Arthritis Damage Index*, JADI), vertinantis sąnarių pažeidimus ir ekstrasąnarinčius simptomus [Singh G, 1994]. Šiuos klausimynus paprastai pildo tėvai arba vaikai, vyresni kaip 12 metų, jie yra ilgi ir nepakankamai informatyvūs, kad būtų galima visapusiškai įvertinti ligos poveikį vaiko gyvenimo kokybei [Cassidy JT, 2011].

5.6.5. Vaiko sveikatą vertinantys klausimynai CHAQ ir JAMAR

Nuo 1998 metų iki šiol vaiko funkcinėi būklei įvertinti plačiausiai naudojamas Vaikų sveikatos vertinimo klausimynas (angl. *Children Health Assessment Questionnaire*, CHAQ). Klausimai jame suskirstyti pagal 8 kasdienės veiklos etapus: „apsirengimas ir sugebėjimas atlikti kasdienes darbus“; „atsikėlimas“; „valgymas“; „vaikščiojimas“; „higiena“; „daikto pasiekimas“; „griebimas“; „namų ruoša ir žaidimai“.

Su kiekvienu veiklos etapu susieti atsakymai: „sugebu atlikti puikiai = 0“, „atlikti man šiek tiek sudėtinga = 1“, „atlikti man labai sudėtinga = 2“, „negaliu atlikti = 3“, „nemoku atlikti = 0“. Suskaičiavus klausimyno taškus, gaunamas bendras vertinimo balas, kuris lyginamas su kitais parametrais.

Ilgą laiką naudojus šį klausimyną klinikiniuose tyrimuose, buvo pasiūlyti funkcinės negalios laipsniai: 0 = nėra; 0,1–0,5 = lengva negalia; 0,6–1,5 = vidutinė negalia; >1,5 = sunki negalia [Al-Matar MJ, 2002].

Klepper su bendraautorais [2009], palyginęs CHAQ su kitais funkcinės būklės vertinimo klausimynais, padarė išvadą, kad CHAQ vaikų/tėvų nesunkiai ir greitai užpildomas – tai užtrunka apie 10 min. Literatūroje daug diskutuojama, ar šis klausimynas atspindi tikrąją ligos žalą, nes įrodyta, kad rezultatams įtakos turi skausmas ir galimos gretutinės ligos [Geerdink LM, 2009], be to, neatsižvelgiama į bendrą vaiko savijautą, bendravimą su bendraamžiais, problemas mokykloje ir kt.

Todėl 2012 metais Europos pediatrių reumatologų draugijos (angl. PRES) ir Vaikų reumatologų tarptautinių klinikinių tyrimų organizacijos (angl. PRINTO) iniciatyva Giovanni Filocamo su bendradarbiais, sukūrę Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimyną (angl. *Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report*, JAMAR), pradėjo tarptautinę šio klausimyno įdiegimo programą. Šiuo klausimynu siekiama standartizuoti vaikų, sergančių JIA, būklės vertinimą.

Klausimyną sudaro 15 vertinimo matų, kuriuos taiko tėvai ar pacientai: funkcinis gebėjimas, skausmo intensyvumas, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, bendra vaiko savijauta, sutinę ir skausmingi sąnariai, rytinis sustingimas, ekstrasąnariniai simptomai, ligos aktyvumas, esama ligos būklė, palyginti su praėjusiu vizitu, ligos eiga, artritui gydyti vartojami vaistai, šalutinis vaistų poveikis, sunkumai dėl būtinumo reguliariai vartoti vaistus, su liga susijusios problemos mokykloje ir pasitenkinimas esama ligos būkle ateityje [Filocamo G, 2011].

Remiantis pirmaisiais tyrimais, atliktais Italijoje [Filocamo G, 2011], tiek vaikai, tiek tėvai pažymėjo, kad anketa puikiai suprantama, aiški ir ją lengva užpildyti. Taip pat pastebėta, kad pacientai ir jų tėvai ligos aktyvumą charakterizuoja labai tiksliai ir panašiai.

JAMAR pildymas gali būti svarbi klinikinio ištyrimo dalis ir daug žadantis kiekybinis būklės vertinimo matas. Tikimasi, kad ateityje kiekvieno vizito pas

vaikų reumatologą metu tėvai ir pacientai reguliariai pildys šį klausimyną ir jis bus plačiai naudojamas kasdienėje klinikinėje praktikoje. Šio klausimyno autorių teigimu, klausimynas padės pagerinti vaikų, sergančių JIA, tolesnės ligos priežiūros kokybę [De Rooy DP, 2011].

Pastaraisiais dešimtmečiais daugelis studijų tyrinėjo vaikų, sergančių lėtiniais artritais, ilgalaikes ligos išėtis ir tik nedaugelis jų tyrė ankstyvus prognostinius faktorius [Martini A, 2010]. Apskritai, dauguma tyrimų daugiausia rėmėsi funkcinės negalios nustatymu ir labai retai – radiologinių pokyčių, gyvenimo kokybės, socialinių ir ekonominių išeičių vertinimu.

Todėl iki šiol labai aktualus ir mažai nagrinėtas išlieka vaikų ūminių artritų prognostinių biožymenų klausimas. Lėtinių ligos prognozavimo klinikinių, laboratorinių, funkcinų rodiklių nustatymas galėtų iš esmės pasitarnauti vaikų su JIA gydymo algoritmus, siekiant kuo anksčiau pradėti adekvatų gydymą ir mažinant vaikų luošumą.

6. TYRIMO ETAPAI IR METODIKA

Vaikų ūminių artritų diagnostinių ir prognostinių biožymenų vertinimo tyrimas atliktas 2009–2014 metais VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) filialo Vaikų ligoninės Pediatrijos skyriuje.

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto 2012-01-11 leidimas Nr. 158200-01-444-125 (1 priedas). Biomedicininiam tyrimui atlikti gauti tėvų ar globėjų rašytiniai sutikimai. Tyrimas sudarytas iš kelių atskirų etapų.

6.1. Pirmas tyrimo etapas – ūminių artritų ištyrimas

6.1.1. Tiriamosios vaikų grupės

Tiriamąjį kontingentą sudarė 188 vaikai nuo 1 iki 16 metų, kurie 2009 – 2014 metais buvo tiriami ir gydomi VUL SK filialo, Vaikų ligoninės Pediatrijos skyriuje. Amžiaus pasirinkimą lėmė lėtinių artritų apibrėžimas (ILAR, 1995), pagal kurį VUL SK filiale Vaikų ligoninėje vaikams diagnozuojamas JIA, jeigu artritas prasideda iki 16 metų.

Tiriamąją grupę sudarė 115 vaikų, susirgusių ūminiu artritu. Kontrolinę grupę sudarė 73 ūminėmis ir lėtinėmis uždegiminėmis, taip pat sąnarių ir jungiamojo audinio ligomis nesergantys vaikai. Jie buvo hospitalizuoti dėl alpimo, širdies ritmo sutrikimo, arterinės hipertenzijos, mažo ūgio (5 pav.).

Tiriamųjų grupės pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- vaikų amžius – iki 16 metų;
- bent vieno sąnario artritas (patinimas, skausmas, funkcijos sutrikimas);
- simptomų trukmė – iki 6 savaičių;
- negydyti gliukokortikoidais (GK), ligą modifikuojančiais vaistais (LMV) ar biologiniais vaistais;
- nesergantys kitomis lėtinėmis ligomis;
- paciento ar tėvų/globėjų pasirašytas sutikimas dalyvauti tyrime.

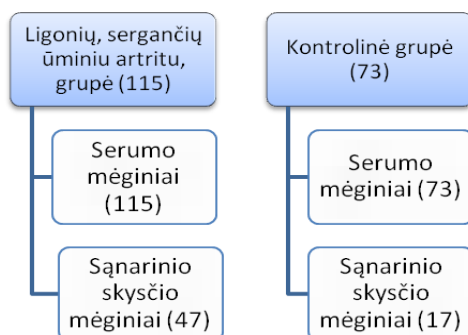
Neįtraukimo kriterijai:

- vaikų amžius – vyresni kaip 16 metų;
- vaikai, sergantys ūminiu artritu, pradėti gydyti GK, LMV ar biologiniais vaistais;
- kitos patikslintos ūminio artrito priežastys (pūlingas artritas, alerginis artritas (HSP), onkologiniai susirgimai, sisteminės jungiamojo audinio ligos ar vaskulitai, traumos);
- paciento nesutikimas dalyvauti tyrime ar tėvų / globėjų nesutikimas, kad vaikas dalyvautų tyrime.

Kontrolinės grupės pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- vaikų amžius – iki 16 metų;
- nesergantys jokiais ūminėmis ir lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (t.y. infekcija, uždegiminės žarnų ligos, bronchinė astma, atopinis dermatitas, cukrinis diabetas ir kt.), negaunantys specifinio ligos gydymo;
- nustatyti normalūs uždegiminiai rodikliai;
- paciento sutikimas dalyvauti tyrime ar tėvų / globėjų sutikimas, kad vaikas dalyvautų tyrime.

Sąnarinio skysčio kontrolinei grupei sinovinis skystis paimtas standartinės endoskopinės sąnario apžiūros artroskopu metu VUL SK filialo Vaikų ligoninės operacinėje.



5 pav. Pirmo (ūminių artritų ištyrimo) etapo tiriamosios grupės

6.1.2. Tyrimo metodika

Visi vaikai su ūminio artrito simptomais buvo tiriami pagal standartizuotą schemą – ligonio tyrimo anketą (2 priedas), sudarytą iš atskirų dalių: anamnezė, reumatologinis ištyrimas, sąnarių ligos aktyvumo nustatymas, laboratoriniai tyrimai. Vaikų funkcinė būklė ir gyvenimo kokybė įvertinta pagal du savo paties ligos vertinimo klausimynus: jau seniau naudojamą Vaikų sveikatos vertinimo klausimyną (CHAQ) ir naujesnį Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimyną (JAMAR). Klausimynų duomenys palyginti tarpusavyje.

Pirmo vizito metu buvo imami kraujo serumo ir sąnarinio skysčio mėginiai sąnario uždegiminio pažeidimo biožymenims nustatyti (MRP 8/14, IL-6, IL-33). Serumo ir sąnarinio skysčio mėginiai iki tyrimų atlikimo dienos buvo saugomi VUL SK filialo Vaikų ligoninės Laboratorinės diagnostikos skyriuje (nuo 2009 iki 2014 metų).

6.1.2.1. Ligonio tyrimo anketa

Anamnezė buvo surinkta remiantis ligonio tyrimo anketa. Tyrimo metu pateikti bendrieji klausimai apie vaiko amžių, lytį, šeiminingą reumatologinę anamnezę, artrito simptomų pradžią ir trukmę, lydinčius artritą simptomus, pirmuosius pažeistus sąnarius, vartotus vaistus.

Reumatologinis ištyrimas. Sąnarys su aktyviu uždegimu (aktyvus sąnarys) nustatytas esant sąnario patinimui dėl padidėjusios sąnarinio skysčio sankaupos ar deformacijos arba nesant patinimo, tačiau tuo atveju sąnario judesiai riboti dėl skausmo, karščio ar padidėjusio jautrumo palpuojant. Ribotos funkcijos sąnarys (ribotas sąnarys) nustatytas esant sumažėjusiai sąnario judesių amplitudei.

Skausmingas, patinęs arba ribotos funkcijos sąnarys pažymėtas specialioje lentelėje, sudarytoje pagal ACR/PRINTO rekomendacijas [Cassidy TJ, 2011].

Rytinis sąnarių sustingimas (RS), t.y. sukaustyti sąnarių judesiai po ilgo nakties miego, įvertintas laiko trukme minutėmis arba valandomis. Pagal ACR/PRINTO rekomendacijas [Cassidy TJ, 2011] RS trukmė suskirstoma į periodus: iki 15 minučių, 15–30 minučių, nuo 30 minučių iki 1 valandos, 1–2 valandos, daugiau nei 2 valandos. RS laikomas reikšmingu, jeigu trunka 15 minučių ir ilgiau. RS, užtrukęs iki 15 minučių, laikomas nereikšmingu. Pagal RS trukmę ligoniai suskirstyti į 2 grupes: nejuto RS (iki 15 minučių), juto RS (daugiau nei 15 minučių).

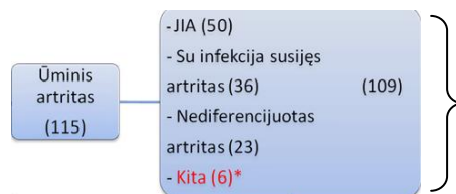
Reumatologinio ištyrimo metu įvertintas galimo bėrimo pobūdis ir skausmingų entezių lokalizacija, šie duomenys buvo pažymėti specialioje schemoje ligonio tyrimo anketoje.

Pagal amžių ligoniai suskirstyti į 4 grupes: nuo 1 iki 4, nuo 5 iki 8, nuo 9 iki 12, nuo 13 iki 16 metų.

Pagal artrito simptomų trukmę iki pirmos apžiūros ligoniai suskirstyti į 3 grupes: simptomų trukmė iki 1 savaitės (1 sav.), nuo 1 iki 4 savaičių (4 sav.), nuo 4 iki 6 savaičių (6 sav.).

Pagal pažeistų sąnarių skaičių ligonių artrito pobūdis suskirstytas į monoartritą (pažeistas tik 1 sąnarys), oligoartritą (pažeista nuo 1 iki 4 sąnarių) ir poliartritą (pažeisti daugiau nei 4 sąnariai).

Įvertinus klinikinius ir laboratorinius tyrimus, ligoniams buvo diagnozuotos 3 pirminės diagnozės: JIA, artritas, susijęs su infekcija, ir nepatikslintas artritas (6 pav.)



6 pav. Vaikams diagnozuotos pirminės diagnozės įvertinus klinikinius ir laboratorinius tyrimus pirmo vizito metu

6.1.2.2. Laboratoriniai tyrimai

Naudojant standartinę periferinės venos punkcijos metodiką, iš periferinės venos buvo imamas kraujas. Pirmo vizito metu atliktas standartinis pirmą kartą susirgusio artritu vaiko kraujo rodiklių vertinimas (uždegimo žymenys (CRB, ENG), antikūnų prieš *Salmonella* ir *Yersinia* kiekis, antistreptolizino titras (ASL), RF, ANA, HLA B27 nustatymas). Kraujo rodikliai buvo tiriami vadovaujantis įprastine standartine metodika per valandą nuo kraujo paėmimo VUL SK filialo Vaikų ligoninės Laboratorinės diagnostikos skyriuje. Laboratorinių rodiklių normos pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Laboratorinių rodiklių normos (VULSK ir VUL SK filialo Vaikų ligoninės laboratorijos)

Rodikliai	Norma
ENG, mm/val. pagal Westergreną*	<10
CRB, mg/l serume*	<5
RF, IU/ml*	<14 IU/ml
<i>Salmonella Spp.</i> *	Neigiami, <1:40
<i>Yersinia Spp.</i> *	Antigenų nerasta
ASL IU/ml*	<150
ANA**	Neigiamas, <1:40
HLA B27**	Nėra/ yra

*- Tyrimai atlikti Vaikų ligoninės (VUL SK filialo) laboratorijoje. **- Tyrimai atlikti VULSK laboratorijoje. Čia ENG - eritrocitų nusėdimo greitis; CRB - C reaktyvinis baltymas; RF - reumatoidinis faktorius; ASL - antistreptolizino titras; ANA - antinukleariniai antikūnai; HLA B27 - žmogaus leukocitų antigenas B27).

Kalprotektino (MRP8/14), IL-6 ir IL-33 koncentracijų nustatymas

Kraujo mėginiai imunologiniams žymenims nustatyti (MRP 8/14, IL-6, IL-33) buvo paimti į 5 ml sterilius mėgintuvėlius su geliu (skirtu biocheminiams tyrimams), nedelsiant nunešti ir centrifuguoti 10 min (2000–3000 g) VUL SK filialo Vaikų ligoninės Laboratorinės diagnostikos skyriaus laboratorijoje. Ląstelės atskirtos nuo kraujo plazmos. Gautas serumas išpilstytas į 2 ml mėgintuvėlius, iki tyrimo užšaldytas – 70 °C temperatūroje. Visi kraujo mėginiai buvo registruojami ir saugomi VUL SK filialo Vaikų ligoninės

Laboratorinės diagnostikos skyriuje (lab. vedėja dr. Audronė Eidukaitė). MRP 8/14, IL-6, IL-33 tyrimai atlikti Inovatyvios medicinos centre (tyrimus atliko VULSK filialo Vaikų ligoninės laboratorijos mikrobiologė Svetlana Skaržinskienė).

Sąnario punkcija. Pagal artritų gydymo algoritmus [Beukelman T, 2011], esant vieno ar kelių stambiųjų sąnarių uždegimui, gydymas pradedamas sąnario punkcija ir vaistų suleidimu į sąnario ertmę (Lietuvoje registruotu vaistu triamcinolono acetatu). Sąnariai punktuoti 47 tiriamųjų grupės ligoniams, kurie atitiko Beukelmano ir kitų tyrėjų aprašytus oligoartrito gydymo sąnario punkcija ir vaistų suleidimu į sąnario ertmę kriterijus. Pritaikius vietinę nejautrą (nuskausminus lidokainu (2,5 procento) ir prilokainu (2,5 procento) (EMLA) kremu), sterilia vienkartinė hipodermine adata punktuotas sąnarys žemiau lateralinio girkelės krašto, ištrauktas perteklinis sąnarinis skystis, suleistas gydomasis preparatas triamcinolono acetonidas (*Kenalog*), kurio dozė nustatyta pagal vaiko amžių ir sąnario charakteristiką. Išpunktuotas sąnarinis skystis, supiltas į 5 ml mėgintuvėlį su Li heparinu (skirtu plazmos biocheminiam tyrimui), užbaigus sąnario punkcijos procedūrą buvo nuneštas į VUL SK filialo Vaikų ligoninės Laboratorinės diagnostikos skyrių. Sąnario skysčio mėginys laboratorijoje centrifuguotas 10 min (2000–3000 g), ląstelės atskirtos nuo plazmos, gautas serumas išpilstytas į 2 ml mėgintuvėlius ir užšaldytas – 70°C temperatūroje. Visi sinovinio skysčio mėginiai buvo registruojami ir saugomi VULSK filialo Vaikų ligoninės Laboratorinės diagnostikos skyriuje.

Kalprotektino koncentracija kraujo serume ir sąnariame skystyje buvo nustatyta imunofermentiniu metodu komerciniu LEGEND MAX Human MRP8/14 (*Calprotectin*) ELISA rinkiniu (*BioLegendInc, San Diego, JAV*) pagal rinkinio metodiką. Spalvos pokytis buvo vertinimas fotometru EL-808 (*BiotekInstruments, Winooski, JAV*) naudojant 450 nm filtrą. Analizių

koncentracijos apskaičiuotos naudojant fotometro programinę įrangą pagal kalibracijos kreivę. Kalprotektino detekcijos analitinis jautrumas $0,62 \pm 0,34$ ng/ml.

IL-6 koncentracija kraujo serume ir sąnariniame skystyje buvo nustatyta imunofermentiniu metodu komerciniu LEGEND MAX Human IL-6 ELISA rinkiniu (*BioLegendInc, San Diego, JAV*) pagal rinkinio metodiką. Spalvos pokytis buvo vertinimas fotometru EL-808 (*BiotekInstruments, Winooski, JAV*) naudojant 450 nm filtrą. Analičių koncentracijos apskaičiuotos naudojant fotometro programinę įrangą pagal kalibracijos kreivę. IL-6 detekcijos analitinis jautrumas (apatinė detekcijos riba) 1,6 pg/ml.

IL-33 koncentracija kraujo serume ir sąnariniame skystyje buvo nustatyta imunofermentiniu metodu komerciniu LEGEND MAX Human IL-33 ELISA rinkiniu (*BioLegendInc, San Diego, JAV*) pagal rinkinio metodiką. Spalvos pokytis buvo vertinimas fotometru EL-808 (*BiotekInstruments, Winooski, JAV*) naudojant 450 nm filtrą. Analičių koncentracijos apskaičiuotos naudojant fotometro programinę įrangą pagal kalibracijos kreivę. IL-33 detekcijos analitinis jautrumas 4,14 pg/ml.

6.1.2.3. Funkcinės būklės ir gyvenimo kokybės vertinimas

Vaikų funkcinė būklė ir gyvenimo kokybė vertinta pagal Vaikų sveikatos vertinimo klausimyną (CHAQ) (4 priedas), kuris pasaulyje naudojamas nuo 1998 metų. Lietuvoje jis vienintelis plačiai taikomas nuo 2001 metų, siekiant įvertinti vaikų sveikatos ir funkcinę būklę. Tai paciento/tėvų ar globėjų savas ligos vertinimas.

Klausimyno pradžioje pateikiamos dvi skausmo ir ligos aktyvumo vertinimo vizualinės analoginės skalės (VAS). Kaip jau minėta 5.6.5 poskyryje, klausimai apima 8 kasdienės veiklos sritis, o atsakymus galima pasirinkti iš kelių tinkamiausių variantų (balais vertinamų nuo 0 iki 3). Anketos atsakymai

susumuojami ir pagal specialią skaičiavimo sistemą (suskaiciuoti balai padalijami iš 8) apskaičiuojamas galutinis anketos balas nuo 0 iki 3. Remiantis klinikiniais tyrimais ir Wallac'o kriterijais, CHAQ klausimyno balai skirstomi į grupes pagal ligos sunkumą: balas = 0 (neaktyvi liga); $0 < \text{balas} \leq 0,5$ (lengvo sunkumo); $0,5 < \text{balas} \leq 1,5$ (vidutinio sunkumo); $\text{balas} \geq 1,5$ (labai sunki liga) [Ruperto N, 1997; Wallace C ir kiti, dalyvaujant PRINTO, 2004].

Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas (JAMAR) – naujas išsamus klausimynas, sukurtas vaikams, sergantiems JIA, patiems savo ligos poveikiui įvertinti (angl. *Patient-Reported Outcomes*, PRO) [Boiu S, 2012]. Klausimyną sudaro atskiros dalys, kurios visapusiškai įvertina artritu sergančio vaiko sveikatos būklę. Yra dvi skirtingos anketos: vaikams (pildo patys vaikai, vyresni nei 8 metų) ir tėvams (pildo tėvai, kurių vaikų amžius iki 8 metų). Klausimyną sudaro 15 skalių, kurios vertinamos kiekviena atskirai (4 priedas):

1. Funkcinio gebėjimo skalė (maks. 45 balai). Ją sudaro 15 skirtingų klausimų, apibūdinančių sąnarių funkcijas kasdienėje veikloje. Atsakymai: „nėra sunkumų = 0“, „yra sunkumų = 1“, „daug sunkumų = 2“, „negali atlikti = 3“.

2–4. Skausmo intensyvumo, ligos aktyvumo, dabartinės savijautos, vertinamų 10 balų sistema, skalės (VAS).

5. Gyvenimo kokybės skalė (maks. 30 balų). Ją sudaro 10 klausimų apie bendravimą, santykius su bendraamžiais, savo kūno vertinimą. Atsakymai: „niekada = 0“, „kartais = 1“, „dažnai = 2“, „kasdien = 3“.

6. Sutinusių ir skausmingų sąnarių lentelė.

7. Rytinio sustingimo trukmė: „iki 15 minučių“, „15–30 minučių“, „nuo 30 minučių iki 1 valandos“, „1–2 valandos“, „ilgiau nei 2 valandos“.

8. Ekstrasąnariniai simptomai (bėrimai ir karščiavimas).

9–10. Dabartinė ligos būklė, palyginti su praėjusiu vizitu, ligos eiga.

11–14. Artritui gydyti vartojami vaistai, šalutinis vaistų poveikis, sunkumai dėl būtinumo reguliariai vartoti vaistus.

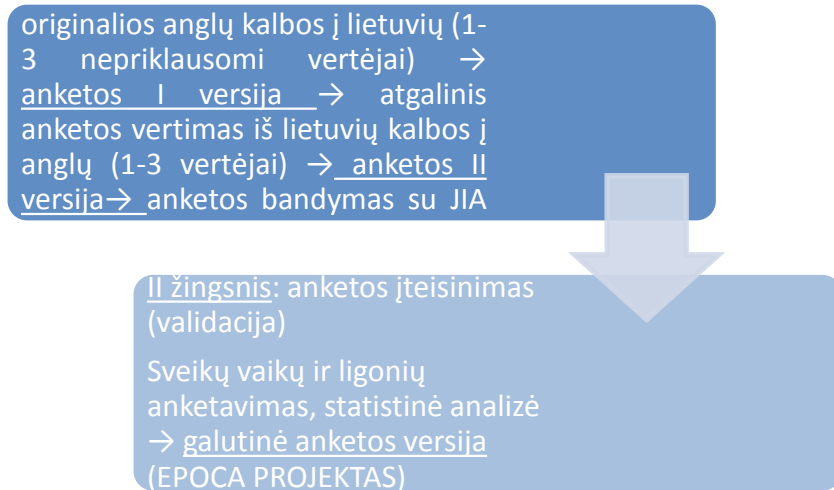
15. Su liga susijusios problemos mokykloje.

Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimyno (JAMAR) įdiegimas Lietuvoje

2012 metais pradėta tarptautinė studija EPOCA (angl. *Epidemiology, Treatment and Outcome of Childhood Arthritis*), kurios vienas iš tikslų – pritaikyti JAMAR anketą kiekvienoje PRINTO priklausančioje šalyje, siekiant suvienodinti artritu sergančio vaiko sveikatos būklės vertinimo matavimus, turėti vieną įvairiapusį klausimyną ir taip pagerinti klinikinių studijų patikimumą. Tyrime dalyvauja 55 PRINTO šalys, tarp jų ir Lietuva. Anketa išversta į 38 kalbas.

Prieš naudojant JAMAR klausimyną vaikams, susirgusiems ūminiu artritu arba JIA, tirti Lietuvoje, šiam klausimynui įteisinti organizuoti jo vertimo ir suprantamumo nustatymo etapai. Pirmo etapo metu du tarpusavyje nesusiję skirtingos kvalifikacijos vertėjai išvertė anketą iš originalo (anglų) kalbos į lietuvių kalbą. Skirtingi vertimai aptarti prie bendro stalo ir priimta bendra anketos versija (I versija). Antru etapu kiti du tarpusavyje nesusiję skirtingos kvalifikacijos anglakalbiai vertėjai anketos I versiją išvertė vėl į anglų kalbą. Susitikimo metu priimta geriausia bendra anketos versija anglų k. Ji nusiųsta tarptautinės studijos PRINTO koordinatoriams įvertinti. PRINTO įvertino originalios anketos ir mūsų atgalinio vertimo anketos atitiktį, buvo aptarti kalbos skirtumai ir, atsižvelgus į pastabas, priimta anketos II versija. Trečiu etapu pateikėme užpildyti anketos II versiją ir įvertinti kiekvieno anketos klausimo suprantamumą 10 balų sistema 10-čiai atsitiktinai pasirinktų vaikų, sergančių JIA (ar jų tėvų), ir 10-čiai vaikų, kurie tuo metu gydyti ir tirti VULSK filialo Vaikų ligoninės Pediatrijos skyriuje dėl kitos patologijos.

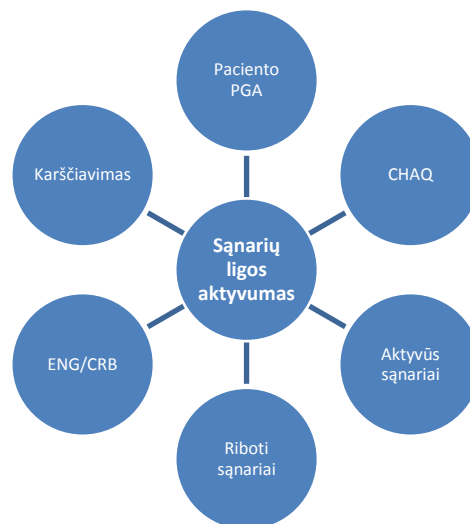
Anketos įvertinimą nusiuntėme PRINTO koordinatoriams, pagal jų pastabas pataisėme ir priėmėme anketos galutinę – III versiją (7 pav.).



7 pav. JAMAR anketos vertimo į lietuvių kalbą ir validacijos schema

6.1.3. Ligos aktyvumo nustatymas

Pirmo vizito metu atlikus reumatologinį ištyrimą, įvertinus ekstrasąnarinčius klinikinius simptomus, nustatytas ligos aktyvumas, remiantis ACR/PRINTO kriterijais [Hahn YS, 2010] (8 pav.).

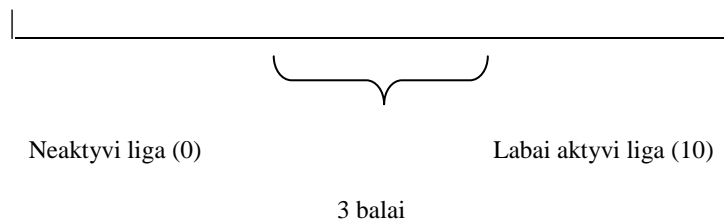


8 pav. JIA aktyvumo kriterijai [Gianini A, Ruperto N. et al. *ArthritisRheum*, 1997]. ČIA paciento PGA – paciento bendras ligos aktyvumo vertinimas; CHAQ – Vaikų sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvinis baltymas.

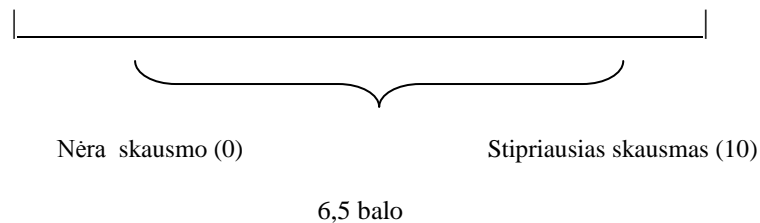
Įvertinus ENG arba CRB, aktyvių ir ribotų sąnarių skaičių, pacientų įvertintą esamą ligos aktyvumą, CHAQ klausimyno balą, karčiavimo buvimą, gydytojo bendras ligos aktyvumo (PGA) vertinimas pažymėtas VAS. Tai subjektyvus vertinimo matas, kurį savo nuožiūra nustatė tyrėjas, atsižvelgdamas į ligos aktyvumo vertinimo kriterijus.

Gydytojo ir paciento bendras ligos vertinimas, skausmas ir savijauta nustatyti standartinėje 10 cm vizualinėje analoginėje skalėje (VAS) (9 pav.).

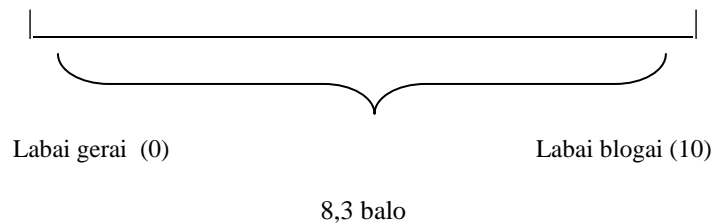
GYDYTOJO BENDRAS LIGOS AKTYVUMO VERTINIMAS (PGA) (pavyzdys)



SKAUSMO VERTINIMAS (skausmoVAS) (pavyzdys)



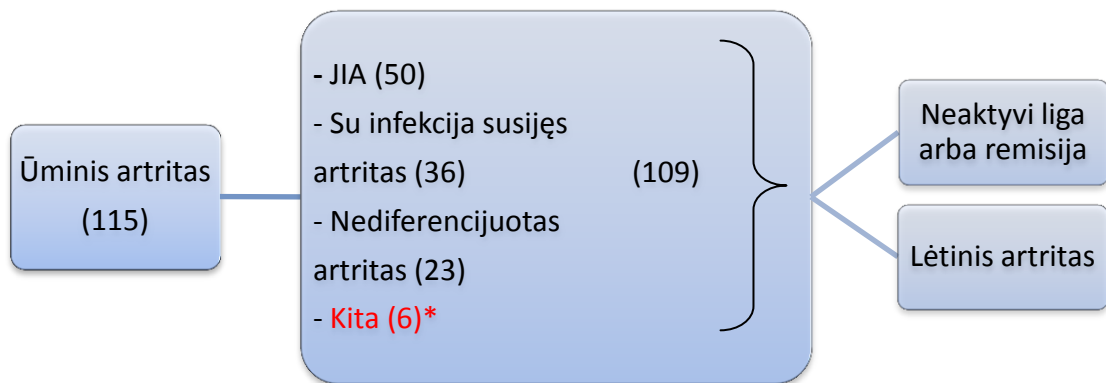
SAVIJAUTOS VERTINIMAS (savijautos VAS) (pavyzdys)



9 pav. Vizualinės analoginės skalės (VAS)

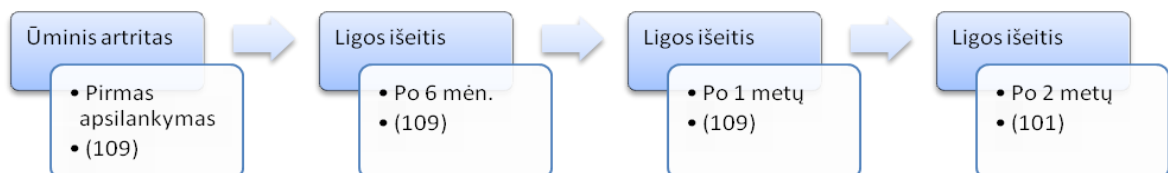
6.2. Antras tyrimo etapas – ligonių stebėjimas

Pirmame (ūminių artritų ištyrimo) etape 115-ai vaikų, sergančių ūminiu artritu, pagal klinikinius ir laboratorinius kriterijus nustatytos pirminės diagnozės: JIA, artritas, susijęs su infekcija, nediferencijuotas artritas ir kitos ligos. Antrame (ligonių stebėjimo) etape dalyvavo 109 vaikai, sergantys ūminiu artritu, kuriems buvo diagnozuotas JIA, artritas, susijęs su infekcija, ir nediferencijuotas artritas. Toliau nestebėjome kontrolinės vaikų grupės ir tų ūminių artritų ligonių, kuriems buvo nustatytos kitos diagnozės (sistemine raudonoji vilkligė, leukemija, sarkoma, disekuojantis osteochondritas, Henoch-Schönleino purpura (HSP) (10 pav.)



10 pav. Antro (ligonių stebėjimo) etapo schema. *Ligoniai, sergantys sisteminė raudonąja vilklige, leukemija, sarkoma, disekuojančiu osteochondritu, Henoch-Schönleino purpura, kurie tolesniame stebėjimo tyrime nedalyvavo.

Stebėjimo tyrime dalyvaujantys 109 vaikai buvo stebimi 2 metus tam tikrais periodais: po pirmo apsilankymo praėjus 6 mėnesiams, 1 ir 2 metams. Stebėjimo tyrimo modelis pavaizduotas 11 paveiksle.



11 pav. Ligonių stebėjimo tyrimo schema

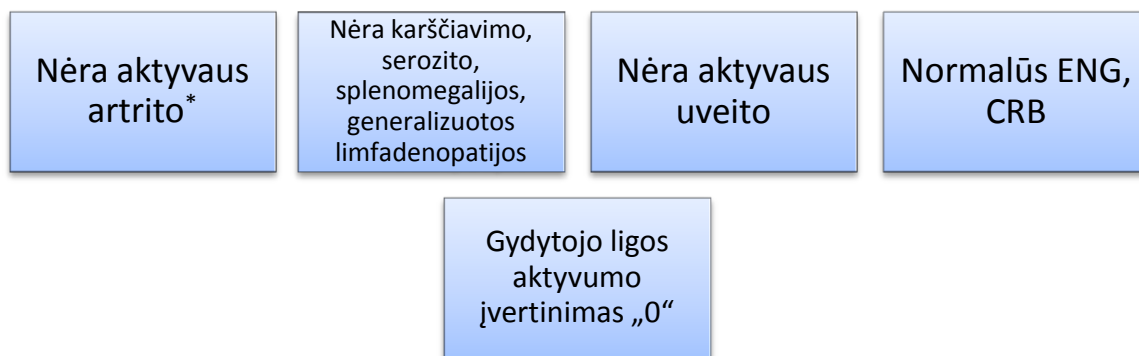
6.2.1. Stebėjimo tyrimo modelis

Stebėjimo tyrimo modelyje išskyrėme 2 ligonių grupes su skirtingomis ligos išeitimis: neaktyvios ligos arba remisijos ir lėtinio artrito. Nors JIA skirstomas į 7 formas, vis dėlto dažniausiai išskiriamos 3 pagrindinės artritų grupės: oligoartritas, poliartritas ir artritas su sistetine pradžia [Hahn YS, 2010]. Koks bebūtų artritas, lėtinių artritų gydymo taktika ir strategija yra vienoda, nebent būtų kalbama apie labai sunkios eigos JIA, kada reikėtų taikyti kelių preparatų ar kitą specifinę terapiją. Todėl mūsų stebėjimo modelio grupės sudarytos pagal tai, ar artritas persistuoja, t.y. įgauna lėtinę eigą, ar po trumpalaikio simptominio gydymo, kuris pradedamas visiems vaikams, susirgusiems bet kokių artritu, ligonis pasveiksta, t.y. liga tampa nebeaktyvi – pasiekiami ligos remisija.

Mūsų stebėjimo tyrimo laikotarpiai taip pat pasirinkti pagal lėtinių artritų eigos vertinimo gaires. Pagal ACR/PRINTO rekomendacijas klinikinė remisija vertinama po 6 mėnesių vartojant medikamentus arba po 1 metų nevartojant medikamentų [Cassidy JT, 2011], todėl tiriami pacientai buvo stebėti po 6 mėnesių, po 1 ir 2 metų. Tam, kad pirmo vizito metu būtų galima atskirti neaktyvų artritą nuo pastovaus lėtinio artrito, suformuoti atitinkami diagnostiniai kriterijai ir apibrėžtos sąvokos (5 lentelė).

5 lentelė. Neaktyviosligos, remisijos, pastovaus lėtinio artrito sąvokos.

Sąvokos	Apibrėžimas
<u>Neaktyvi liga</u>	Būklė su natūralia ligos remisija, vertinta periodais po 6 mėnesių, po 1 ir 2 metų (12 pav.)
<u>Natūrali remisija</u>	Būklė be artrito simptomų, t.y. sąnariai nepatinę, neskausmingi, normalios judesių amplitudės, nenaudojami vaistai artritui gydyti (ligą modifikuojantys, gliukokortikoidai, biologiniai vaistai), kuri tęsiasi metus [Wallace C, 2004].
<u>Pastovus lėtinis artritas</u>	Būklė, kurios metu yra bent vieno sąnario artritas arba ligonis 2 stebėjimo metus gydomas ligą modifikuojančiais, gliukokortikoidais ar biologiniais vaistais.



12 pav. Neaktyvios ligos kriterijų schema [Wallace C, Ruperto N for PRINTO. *J Rheumatol*, 2004]. *Sąnariai nepatinę, neskausmingi, normalios amplitudės, nenaudojami vaistai artritui gydyti

Taigi stebėjimo tyrimo modelis sudarytas siekiant ūminėje ligos stadijoje nustatyti rizikos veiksnius, kurie padėtų prognozuoti ligos eigą, t.y. atskirti lėtinės eigos artritą nuo greitai praeinančio, neaktyvaus artrito. Ankstyvoje ligos pradžioje įtarus lėtinės eigos artritą, galima būtų kuo anksčiau pradėti gydymą ir taip išvengti sunkių ligos pasekmių.

Pirmo vizito metu (pirmame ūminių artritų ištyrimo etape), įvertinę klinikinius, laboratorinius ir naujų biožymenų rodiklius, išskyrėme šiuos svarbius požymius, galinčius prognozuoti ir lemti lėtinės ligos vystymąsi:

- Klinikiniai požymiai: amžius, lytis, simptomų trukmė, pažeistų sąnarių skaičius, ekstrasąnariniai simptomai, ligos aktyvumo rodikliai.
- Laboratoriniai požymiai: ENG, CRB, ASL, RF, ANA, HLA B27, MRP8/14, IL-6, IL-33.

Manytina, kad šie diagnostiniai kintamieji turi reikšmės prognozuojant lėtinį artritą.

6.3. Statistinė analizė

Kiekvieno paciento duomenys įvesti į specialiai sukurtą *Microsoft Excel* duomenų bazę. Statistinė analizė atlikta naudojant statistinės programos paketą *SPSS (Statistica Package for Social Science)* (versija 20.0.1, SPSS Inc., Čikaga, JAV).

Tirtos imties kiekybinių kintamųjų (biožymenų) charakteristikos buvo skaičiuojamos naudojant vidurkius. Nominalieji kintamieji buvo pateikiami absoliučiais skaičiais ar procentine išraiška. Kiekybinių kintamųjų skirstiniams patikrinti atliktas Kolmogorovo-Smirnovo testas. Esant $p < 0,05$ – kintamojo skirstinys reikšmingai nukrypęs nuo normalaus.

Lyginant skirtingas nominaliųjų kintamųjų arba ranginių kintamųjų reikšmių grupes, buvo sudaromos požymių dažnių lentelės (angl. *crosstabs*). Dviejų kintamųjų nepriklausomumui tikrinti buvo naudojamas neparametrinis kriterijus – Chi kvadrato testas (χ^2 , angl. *Chi-Square*). Kiekybinių kintamųjų vidurkiai grupėse palyginti pagal vienfaktorinę dispersinę analizę (angl. *one-way ANOVA*). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniais kintamiesiems palyginti taikytas parametrinis *Student's t* ir neparametrinis Manno-Whitney testas, o daugiau nei dviejų grupių – parametrinė dispersinė analizė ir Kruskalio-Wallis testas.

Klausimyno atskirų dalių vidiniam patikimumui patikrinti naudotas Cronbacho α koeficientas.

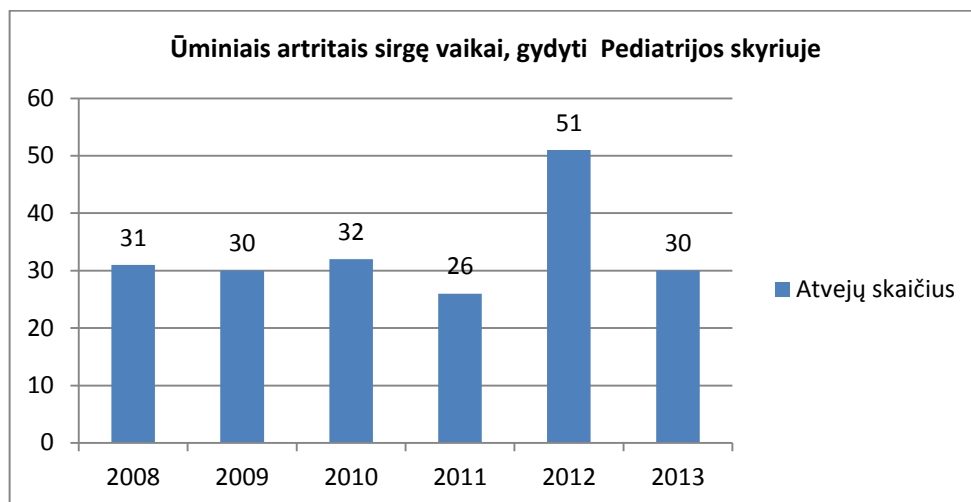
Diagnostinės, atrankinės biožymenų ir kitų požymių ypatybės buvo vertinamos naudojant ROC kreivių metodą. ROC kreivių metodu buvo apskaičiuotas plotas po kreive (AUC), kuris parodo tiriamo biožymens ar kito rizikos faktoriaus tikslumą (angl. *accuracy*). Biožymens tikslumas buvo vertinamas pagal AUC skaitinę vertę (kuo AUC artimesnis vienetui, tuo biožymuo tikslesnis; jeigu reikšmė $\leq 0,5$, biožymuo ar kiti faktoriai nepasižymi diagnostinėmis, atrankinėmis ir monitoringo savybėmis). Binarinė logistinė regresinė analizė taikyta vertinant, kaip priklausomi kintamieji (lėtinė liga) koreliuoja su nepriklausomais kiekybiniais kintamaisiais (biožymenų skaitinėmis vertėmis). Gauti regresinių modelių rezultatai tarpusavyje lyginami naudojant ROC kreives.

Modelių tinkamumas įvertintas Nagelkerke determinacijos koeficientu (norma $> 0,25$). Statistinis ryšys tarp kintamųjų ir koreliacijos stiprumas buvo įvertintas naudojant Pearsono tiesinės koreliacijos koeficientą. Kintamiesiems, netenkinusiems skirstinio normališkumo sąlygos, arba ranginiams kintamiesiems taikyta Spearmano koreliacinė analizė, o duomenys transformuoti į logaritminę skalę. Tikrinant statistines hipotezes buvo pasirinktas reikšmingumo lygmuo 0,05.

7. TYRIMŲ REZULTATAI

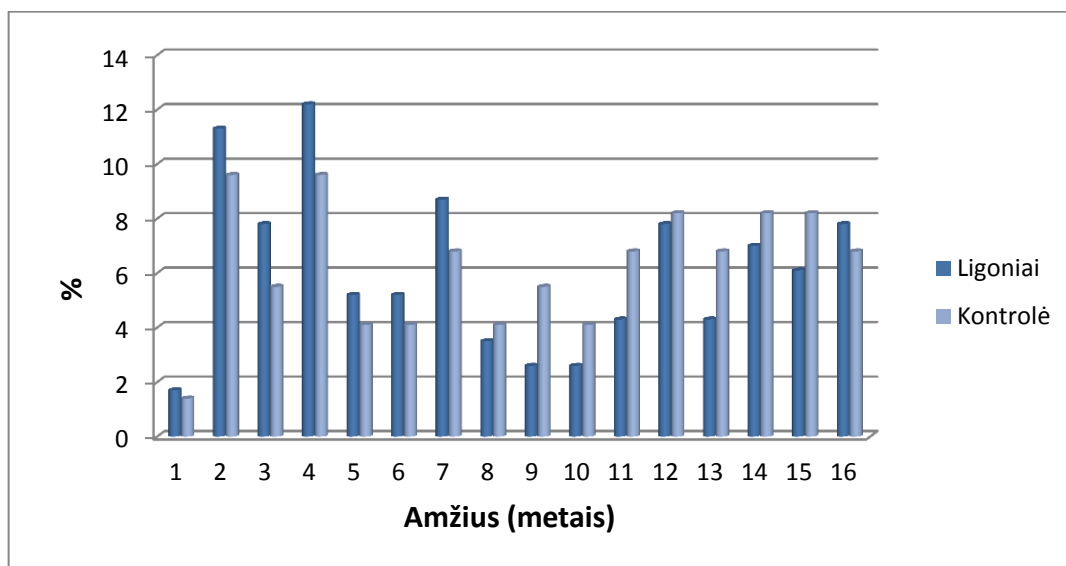
7.1. Pirmame (ūminių artritų ištyrimo) etape dalyvavusių vaikų demografiniai duomenys

Kiekvienais metais VULSK filialo Vaikų ligoninės Pediatrijos skyriuje hospitalizuojamas panašus skaičius ligonių, sergančių ūminiu artritu - 30-50 asmenų (13 pav.). 2008 – 2013 metų vidurkis - 33,3 ligonio per metus.



13 pav. Kiekvienais metais (2008 – 2013 m.) hospitalizuotų ligonių, sergančių ūminiu artritu, skaičius.

Iš šio kontingento ištyrėme 115 vaikų nuo 1 iki 16 metų amžiaus, sirgusių 2009 – 2013 metais. Vaikų, sergančių ūminiu artritu, vidutinis amžius buvo $9,44 \pm 4,53$ metų. Tiriamąją grupę sudarė 65 mergaitės (56,5 %) ir 50 berniukų (43,5 %). Kontrolinėje grupėje buvo ištirti 73 vaikai, kurių amžiaus vidurkis buvo $8,09 \pm 4,87$ metų. Kontrolinę grupę sudarė 49 mergaitės (67,1 %) ir 24 berniukai (32,9 %). Ūminiu artritu sergančių bei kontrolinės grupės pacientų amžiaus vidurkis ($p = 0,058$) ir pasiskirstymas pagal lytį ($p = 0,191$) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių parodytas 14 pav.



14 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių (%)

Daugiausia ūminiu artritu sirgo vaikai iki 4 metų (33,9 %). Suskirsčius ligonius stambesnėmis grupėmis (1–4, 5–8, 9–12 ir 13–16 metų), statistiškai patikimai daugiau vaikų nebuvo nė vienoje grupėje, nenustatytas ir reikšmingas lyčių skirtumas ($p = 0,056$).

ENG, CRB ir ASL kiekio, nustatyto ūminiu artritu sergančių ir kontrolinės grupės vaikų kraujo serume, pokyčių palyginimas pateiktas 6 lentelėje.

6 lentelė. ENG, CRB ir ASL rodikliai ūminiu artritu sergančių ir kontrolinės grupių vaikų kraujo serume

Rodiklis	Ligoniai (n = 115)	Kontrolė (n = 73)	p
ENG, mm/val. (\pm SN*)	20,70 (\pm 21,16)	3,20 (\pm 2,31)	0,001
CRB, mg/l (\pm SN)	15,32 (\pm 27,23)	2,61 (\pm 11,25)	0,004
ASL, IU/ml (\pm SN)	218,8 (\pm 324,9)	263,9 (\pm 242,9)	0,597

*SN – standartinis nuokrypis

Padidėję ūminio uždegimo rodikliai (ENG ir CRB) kraujo serume statistiškai reikšmingai buvo didesni tarp tiriamosios grupės vaikų – tai atitiko kontrolės

įtraukimo kriterijus. Tiriamosios ir kontrolinės grupių vaikų ASL kiekis kraujo serume statistiškai nesiskyrė ($p = 0,597$). Žinome, kad ASL nėra specifiškas *Streptococcus pyogenes* ar kitam šios grupės sukėlėjui, be to, šis tyrimas dažniausiai parodo buvusią streptokokinę infekciją. Kadangi ASL rodiklis nebuvo reikšmingas ūminiu artritu susirgusiems ligoniams, ASL kiekis nesiskyrė nuo kontrolinės grupės pacientų, toliau šio rodiklio nenagrinėsime.

7.2. Vaikų, sergančių ūminiais artritais, klinikinių požymių duomenys

Vaikų nusiskundimai prieš patenkant į ligoninę buvo labai įvairūs. Dažniausiai kelias dienas prieš sutinstant sąnariui ar sąnariams vaikai karščiavo (22,02 %) arba viduriavo (18,35 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis sirgo 8,26 %. Panašus skaičius vaikų (10,9 %) pastarąjį mėnesį prieš atsirandant sąnario pažeidimui sirgo angina, 4,59 % turėjo opeles burnos gleivinėje, konjunktyvitą – 2,75 %, buvo išberti makulopapuliniu bėrimu – 4,59 %. Vienas ligonis sirgo latentine tuberkulioze ir vartojo prieštuberkuliozinius vaistus. Jokių nusiskundimų neturėjo 33,94 % pacientų su ūminio artrito simptomais. Kaip matome iš šių duomenų, net 2/3 ligonių, kurie kreipėsi dėl ūminio artrito, turėjo su infekcija susijusius sveikatos sutrikimus, kurie galėjo išprovokuoti artritą.

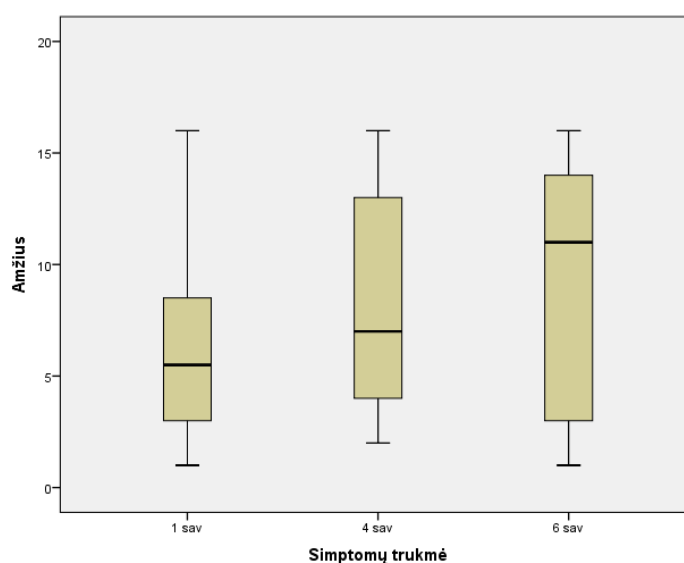
Septynių vaikų šeimose pirmos eilės giminaičiai sirgo reumatinėmis ligomis (6,1 %), dažniausiai RA arba psoriaze. Tiriamosios grupės kiti keturi vaikai (3,5 %) sirgo psoriaze, keturi vaikai (3,5 %) turėjo daktilitą ir septyni vaikai (6,1 %) skundėsi nugaros skausmais.

Dažniausiai vaikai kreipėsi į gydymo įstaigą 1–4 savaitę nuo artrito simptomų pradžios. Vaikų skaičiaus pasiskirstymas pagal artrito simptomų trukmę iki pirmos vaikų reumatologo apžiūros (toliau - pirma apžiūra) pateiktas 7 lentelėje.

7 lentelė. Ūminio artrito simptomų trukmės dažnumas

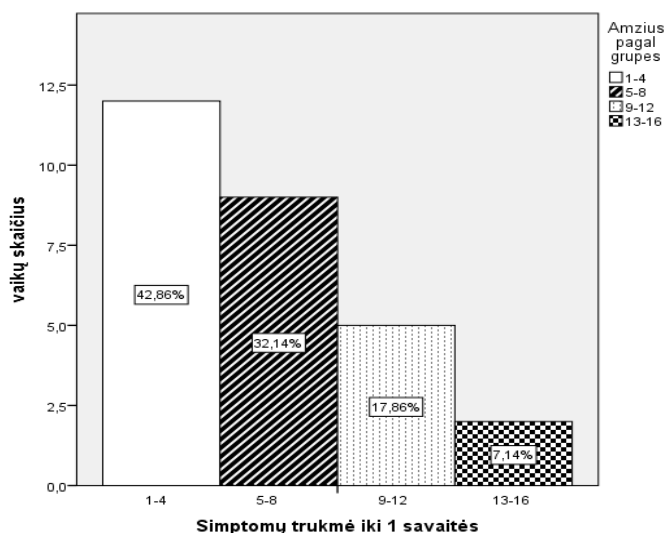
Simptomų pradžia iki pirmos apžiūros	Vaikų skaičius	%
Iki 1 sav.	30	26,1
1–4 sav.	48	41,7
6 sav.	37	32,2
Iš viso	115	100

Vaikų amžiaus pasiskirstymas pagal artrito simptomų trukmę iki pirmos apžiūros pateiktas 15 paveiksle. Palyginus vaikų amžiaus grupes pagal simptomų trukmę, gautas statistiškai patikimas skirtumas tarp tiriamųjų, kurie kreipėsi į gydymo įstaigą iki 1 savaitės nuo artrito simptomų pradžios, ir ligonių, kurie kreipėsi po 5 savaičių ($p = 0,033$) nuo artrito simptomų pradžios.



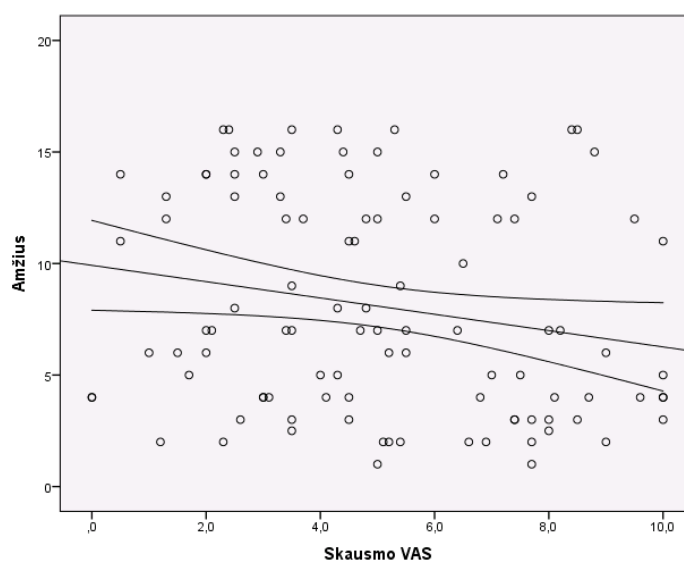
15 pav. Tiriamųjų amžiaus pasiskirstymas pagal artrito simptomų trukmę iki pirmos apžiūros

Per pirmą savaitę nuo artrito simptomų pradžios dažniau kreipėsi vaikai nuo 1 iki 4 metų (16 pav.)



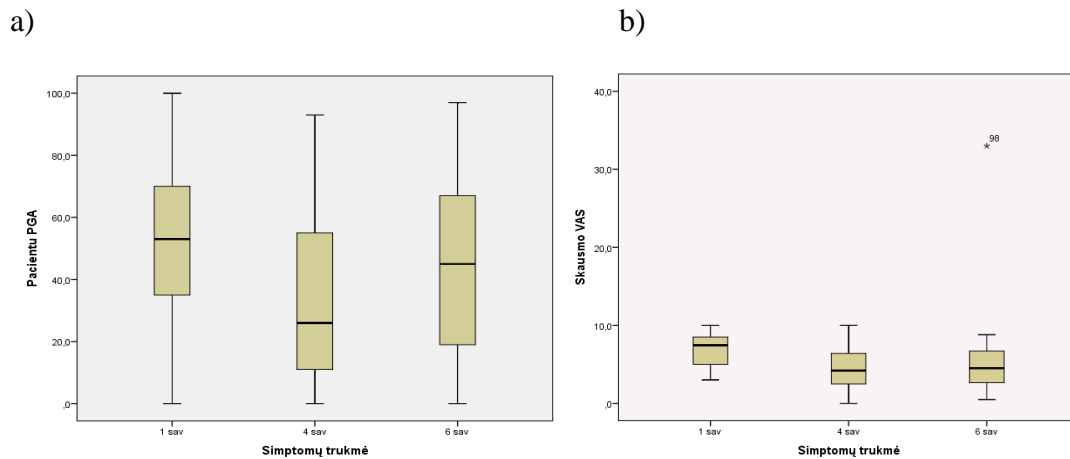
16 pav. Ligonų, kurie kreipėsi į gydymo įstaigą per 1 savaitę nuo artrito simptomų pradžios, amžiaus pasiskirstymas

Norėdami išsiaiškinti labai ankstyvo (per 1 savaitę) kreipimosi į gydymo įstaigą, atsiradus artrito simptomams, priežastis, išnagrinėjome pacientų įvertinto skausmo ir pacientų bendro ligos aktyvumo vertinimo ryšį su simptomų trukme. Nustatėme silpną, bet statistiškai reikšmingą neigiamą koreliaciją ($r = -0,218$, $p = 0,027$) tarp ligonių amžiaus ir jų ar tėvų įvertinto skausmo skalės (17 pav.). Taigi kuo mažesnis vaikas, tuo stipriau įvertinamas skausmas. Tačiau nereikia pamiršti, kad mažų vaikų skausmą vertina tėvai, o tai ir gali lemti didesnę skausmo įvertinimą.



17 pav. Ligonų įvertinto skausmo priklausomybė nuo amžiaus ($r = -0,218$, $p = 0,027$)

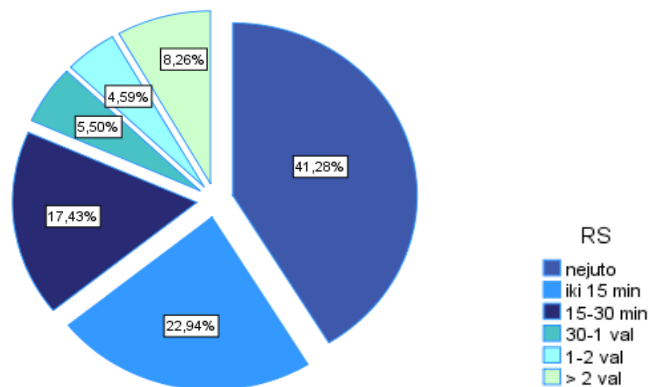
Palyginę pacientų įvertintą skausmo VAS ir bendrą ligos aktyvumą (pacientų PGA) su artrito simptomų trukme iki kreipimosi į gydymo įstaigą, gavome abiem atvejais statistiškai patikimą skirtumą tarp 1 ir 4 savaičių simptomų trukmės ($p < 0,05$) (18pav.)



18 pav. Pacientų PGA (a) ir skausmo VAS (b) ryšys su simptomų trukme ($p < 0,05$, palyginus 1 ir 4 savaičių simptomų trukmę)

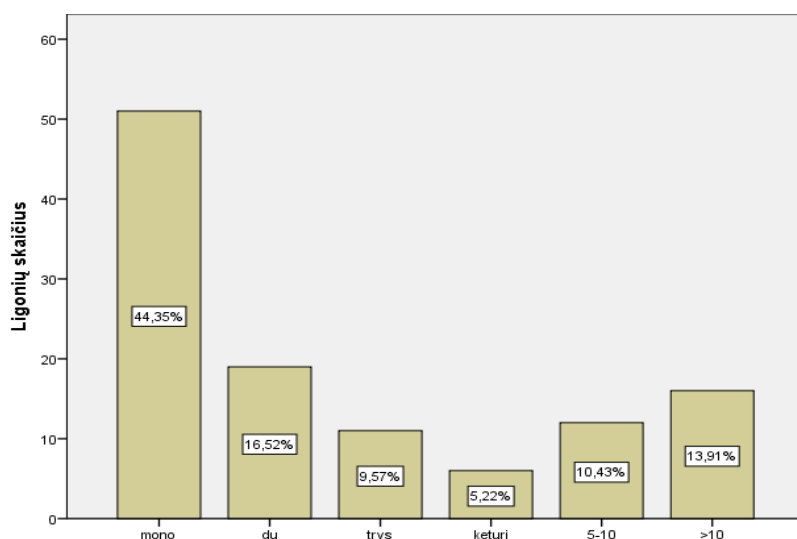
Nustatėme, kad ligoniai, kurie kreipėsi į vaikų reumatologą per pirmą savaitę nuo artrito simptomų pradžios, reikšmingai stipriau įvertino skausmo VAS ir ligos aktyvumą (pacientų PGA), palyginti su vėliau besikreipiančiais ligoniais. Šioje grupėje (1 savaitės simptomų trukmės) daugiausia - 1-4 metų pacientų, kurių amžius galėjo turėti įtakos didesniems skausmo VAS ir ligos aktyvumo įverčiams.

Rytinį sąnarių sustingimą jautė 39 vaikai (35,8 %) su ūminio artrito simptomais (19 pav.) Palyginę RS tarp ligonių amžiaus, lyčių, simptomų trukmės grupių, sąnarių pažeidimo pobūdžio, ENG, CRB, ANA rodiklių pokyčių, nustatėme teigiamus ir reikšmingus įverčius tik su ENG ($r = 0,315$, $p = 0,002$) ir ANA ($r = 0,306$, $p = 0,003$).



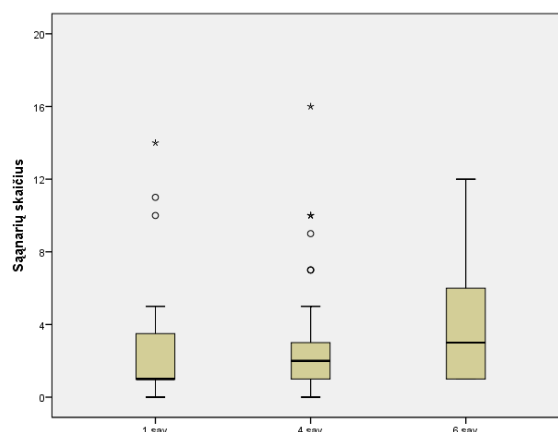
19 pav. Ligonų, sergančių ūminiu artritu, rytinio sąnarių sustingimo trukmė

Vaikams, susirgusiems ūminiu artritu, dažniausiai buvo pažeistas 1 sąnarys (44,35 %). Suskirsčius ligonius pagal sąnarių pažeidimo pobūdį, oligoartritas nustatytas 76,1 % ligonių. Net 14 vaikų (13,91 %) buvo pažeista daugiau nei 10 sąnarių, iš jų 3 vaikams (2,75 %) – net daugiau nei 30 sąnarių (20 pav.). Palyginome vaikų, kurie jautė RS, sąnarių pažeidimo pobūdį (oligoartritas ar poliartritas). Nors nustatėme, kad esant didesniai sąnarių pažeidimui (poliartritui) vaikai labiau jautė RS, tačiau Bonferroni testu statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatėme ($p > 0,05$).



20 pav. Pažeistų sąnarių skaičius pirmos apžiūros metu

Palyginę vaikų, susirgusių ūminiu artritu, pažeistų sąnarių skaičių su artrito simptomų trukme, nustatėme, kad per pirmą savaitę nuo artrito pradžios į gydymo įstaigą kreipėsi daugiau ligonių su mažai sąnarių pažeidžiančiu artritu (63,3 %), o vėliau (po 4 - 6 savaičių nuo artrito simptomų pradžios) į gydymo įstaigą kreipėsi daugiau ligonių su daugiau sąnarių pažeidžiančiu artritu (poliartritu), tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių negavome ($p > 0,05$) (21 pav.).



21 pav. Ligonų, sergančių ūminiu artritu, pažeistų sąnarių skaičius priklausomai nuo simptomų trukmės ($p > 0,05$ tarp simptomų trukmės grupių)

Ne visiems vaikams su ūminio artrito simptomais buvo tirti ANA ir HLA B27. Šių rodiklių dažnis vaikams, sergantiems ūminiu artritu, pateiktas 8 lentelėje.

8 lentelė. Vaikų, sergančių ūminiu artritu, ANA ir HLA B27 dažnis

Rodiklis	N	%
ANA (>1:200) (n = 100)	26	26,0
HLA B27 (yra) (n = 91)	29	31,9

Kaip matome iš lentelės, trečdaliui tirtų ligonių, sergančių ūminiu artritu, nustatyti ANA ir HLA B27 antigenai. Nustatėme, kad ANA reikšmingai neigiamai koreliavo su ligonio amžiumi ($r = - 0,281$, $p = 0,006$) ir teigiamai koreliavo su moteriška lytimi ($r = 0,293$, $p = 0,004$). Neprieštaraujant literatūros duomenims, šie rezultatai patvirtina, kad pacientų, sergančių artritu,

grupėje ANA reikšmingai dažniau nustatyti mažoms mergaitėms (nuo 1 iki 4 metų). HLA B27 antigeno reikšmingų sąsajų su ūminių artritu klinikiniais simptomais ir laboratorinių rodiklių pokyčiais nenustatėme. Daryti išvadas apie HLA B27 antigeno dažnį vaikams, sergantiems ūminiu artritu, negalime, nes Lietuvoje nėra atliktų HLA B27 paplitimo populiacijoje tyrimų.

7.3. Vaikų artrito aktyvumo ūminėje ligos stadijoje nustatymas

Sergančius ūminiu artritu vaikus pagal gydytojo bendrą ligos aktyvumo vertinimą (PGA) suskirstėme į keturias grupes: 1 – nuo 0,5 iki 2,6; 2 – nuo 2,7 iki 3,6; 3 – nuo 3,7 iki 5,6; 4 – nuo 5,7 iki 9 (9 lentelė). Iš 115 sergančių vaikų trijų vaikų (2,6 %) ligos aktyvumas įvertintas 0,5 balo (minimalus vertinimas), penkių vaikų (4,3 %) – 9 balais (maksimalus vertinimas).

9 lentelė. Berniukų ir mergaičių gydytojo (PGA) pasiskirstymas

Grupės pagal ligos aktyvumą	Mergaitės		Berniukai		Visi	
	n	%	n	%	n	%
1 (0,5–2,6)	10	16,4	17	34,7	27	24,5
2 (2,7–3,6)	19	31,1	10	20,4	29	26,4
3 (3,7–5,6)	18	29,5	13	26,5	31	28,2
4 (5,7–9)	14	23,0	9	18,4	23	20,9

10 lentelėje pateiktas pacientų grupių, suskirstytų pagal gydytojo bendrą ligos aktyvumo vertinimą, amžių, ENG, CRB koncentraciją kraujyje, palyginimas. Galime matyti, kad pacientų amžius ir CRB rodikliai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Statistiškai reikšmingus skirtumus radome analizuodami ENG rodiklius (tarp 1 ir 3, 1 ir 4, 2 ir 4 grupių).

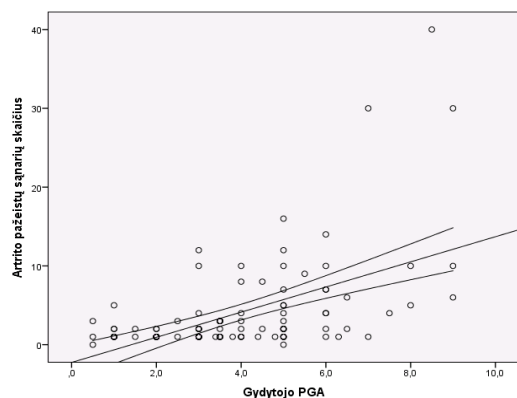
10 lentelė. Pacientų grupės, suskirstytos pagal gydytojo PGA, amžių, ENG ir CRB koncentraciją kraujyje

Rodiklis	1 grupė (ligos aktyvumas 0,5–2,6) (n = 27)	2 grupė (ligos aktyvumas 2,7–3,6) (n = 29)	3 grupė (ligos aktyvumas 3,7–5,6) (n = 31)	4 grupė (ligos aktyvumas 5,7–9) (n = 23)	P			
	vidurkis	vidurkis	vidurkis	vidurkis	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{1,4}	P _{2,4}
Amžius	9,37	7,88	8,21	7,30	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ENG	8,89	17,04*	24,77*	32,37*	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
CRB	12,15	8,71	16,73	22,82	> 0,05	>0,05	>0,05	>0,05

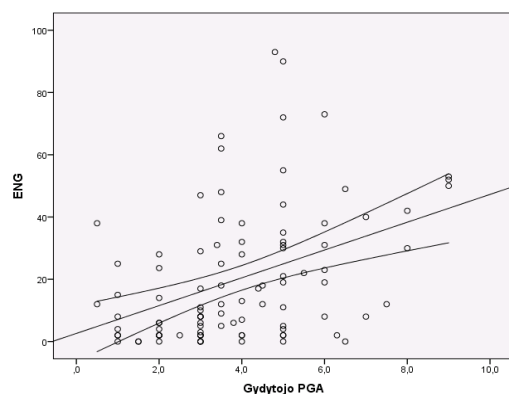
*- Reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$

Lygindami gydytojo įvertintą bendrą ligos aktyvumą su kitais ligonių klinikiniais požymiais pirmos apžiūros metu, radome statistiškai reikšmingą vidutinio stiprumo ryšį su artrito pažeistų sąnarių skaičiumi ($r = 0,509$, $p = 0,0001$) ir ENG ($r = 0,430$, $p = 0,0001$) (22 pav.). Kiek silpnesnės, bet reikšmingos koreliacijos nustatytos su pacientų įvertintu skausmu ($r = 0,333$, $p = 0,001$), pacientų įvertintu bendru ligos aktyvumu ($r = 0,281$, $p = 0,004$) ir rytiniu sąnarių sustingimu ($r = 0,288$, $p = 0,003$).

a)



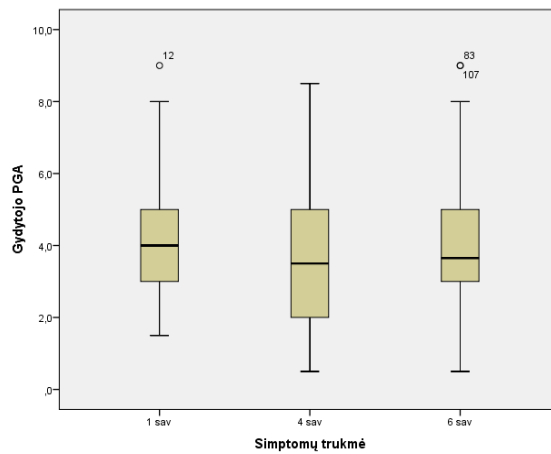
b)



22 pav. Gydytojo PGA ryšys su pažeistų sąnarių skaičiumi (a) ($r = 0,509$, $p = 0,0001$) ir ENG (b) ($r = 0,430$, $p = 0,0001$)

Palyginę gydytojo įvertintą bendrą ligos aktyvumą su ligonių artrito simptomų trukme iki pirmos apžiūros, nustatėme, kad gydytojo PGA nepriklausė nuo

pirmo ligonio kreipimosi į gydymo įstaigą laiko, t.y. buvo statistiškai nereikšmingas (23 pav.).



23 pav. Gydytojo PGA pagal artrito simptomų trukmę iki pirmos apžiūros ($p > 0,05$ tarp grupių)

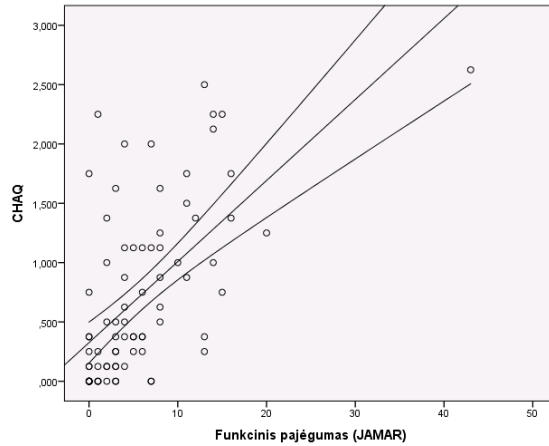
Taigi, gydytojo PGA reikšmingai koreliavo su ENG, pažeistų sąnarių skaičiumi, pacientų įvertintu skausmu ir ligos aktyvumu. Apibendinant šiuos duomenis, galime teigti, kad subjektyvus gydytojo PGA yra patikimas vaikų artrito klinikinės būklės vertinimo metodas.

7.4. Funkcinės būklės įvertinimas pagal CHAQ ir JAMAR klausimynus ir palyginimas su gydytojo PGA

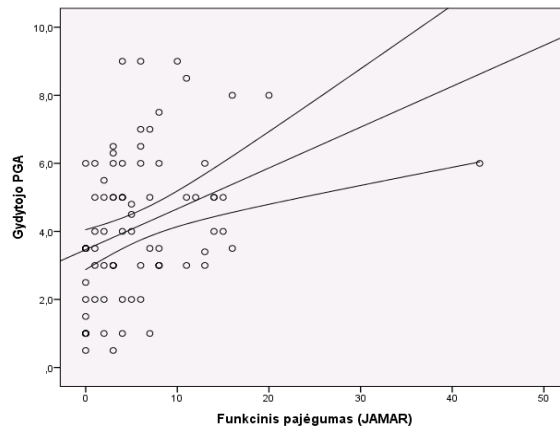
Vaikai, sergantys ūminiu artritu, pirmos apžiūros metu užpildė abu klausimynus. Atlikta neparametrinė JAMAR ir CHAQ klausimyno dalių (3, 4 priedai) Spearmano koreliacinė analizė, duomenys palyginti su gydytojo PGA. JAMAR klausimynas apima visus vaiko sveikatos aspektus, tačiau neturi bendro klausimyno balo, todėl, kaip minėta, yra lyginamos atskiros klausimyno dalys.

JAMAR funkcinio pajėgumo skalė savo klausimais labai panaši į CHAQ, kuris labiausiai vertina būtent vaiko fizinį gebėjimą. Palyginome JAMAR funkcinio pajėgumo skalę su CHAQ bendru balu ir gydytojo PGA. Nustatėme stiprų ryšį su CHAQ ($r = 0,631$, $p = 0,00001$) (24 pav.) ir silpnesnę, bet statistiškai reikšmingą koreliaciją su gydytojo PGA ($r = 0,364$, $p = 0,001$) (25 pav.).

Kadangi gydytojo PGA yra reikšmingas ligos aktyvumo matas, galime teigti, kad pagal šio tyrimo duomenis JAMAR funkcinio pajėgumo skalė yra reikšmingesnė nei CHAQ funkcinės būklės vertinimo rezultatai.

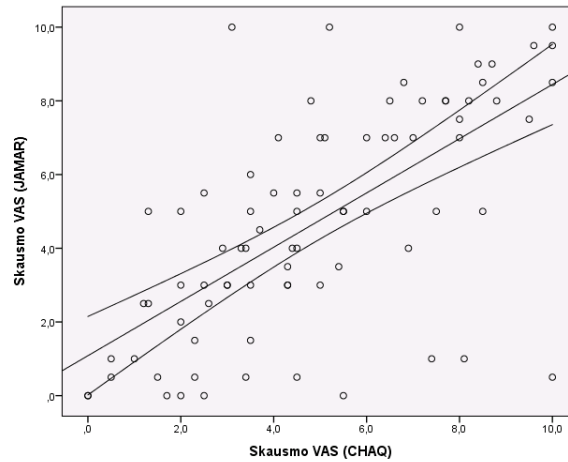


24 pav. JAMAR funkcinio pajėgumo skalės ryšys su CHAQ ($r = 0,631$, $p < 0,00001$)



25 pav. JAMAR funkcinio pajėgumo skalės ryšys su gydytojo PGA ($r = 0,364$, $p = 0,001$)

Tiriamieji ligoniai pirmos gydytojo apžiūros metu sąnarių skausmą įvertino pagal 2 skales (VAS): JAMAR skausmo skalę ir CHAQ skausmo skalę. Šios skausmo skalės skiriasi tuo, kad JAMAR skalė sugraduoda, manome, tai padeda lengviau įvertinti balu savo skausmą. Palyginus abi skausmo skales, nustatytas stiprus statistiškai reikšmingas ryšys tarp JAMAR ir CHAQ skausmo skalių ($r = 0,677$, $p = 0,0001$) (26 pav.).



26 pav. JAMAR ir CHAQ skausmo skalių ryšys ($r = 0,677$, $p = 0,0001$)

11 lentelė. JAMAR klausimyno skalių ryšys su CHAQ skalėmis, amžiumi ir gydytojo PGA

						JAMAR			
	Amžius	Gydytojo PGA	Skausmo VAS	Savijautos VAS	CHAQ	Funkcinės būklės vertinimas	Skausmo VAS	Aktyvumo VAS	Savijautos VAS
Gydytojo PGA	-0,147								
Skausmo VAS	-0,220*	0,341**							
Savijautos VAS	0,019	0,271**	0,486**						
CHAQ	-0,140	0,424**	0,446**	0,407**					
Funkcinės būklės vertinimas (JAMAR)	-0,211	0,404**	0,478**	0,381**	0,616**				
Skausmo VAS (JAMAR)	-0,181	0,306**	0,677**	0,419**	0,489**	0,551**			
Ligos aktyvumo VAS (JAMAR)	-0,249*	0,419**	0,357**	0,295**	0,393**	0,474**	0,615**		
Bendros savijautos VAS (JAMAR)	0,062	0,313**	0,353**	0,360**	0,330**	0,445**	0,448**	0,339**	
Gyvenimo kokybės skalė (JAMAR)	-0,047	0,325**	0,337**	0,491**	0,295*	0,310**	0,370**	0,437**	0,438**

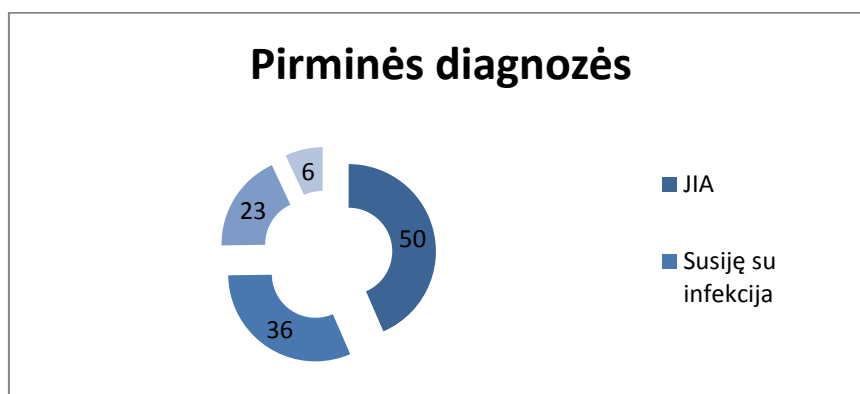
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

11 lentelėje pateiktos kitų JAMAR skalių sąsajos su CHAQ skalėmis, vaiko amžiumi ir gydytojo PGA. Nustatėme, kad šių abiejų klausimynų skalės tarpusavyje yra reikšmingai susijusios (koreliacijos koeficientas svyruoja nuo 0,29 iki 0,677 (vidutinio stiprumo koreliacija, $p < 0,01$).

Klausimyno duomenų vidinis patikimumas patikrintas išmatuojant Cronbacho α koeficientą: 0,762 (gero klausimyno rodiklis turi būti $> 0,5$).

7.5. Ūminių artritų pirminių diagnozių charakteristika

Visiems vaikams, sergantiems ūminiu artritu, pagal pirminius klinikinius požymius, laboratorinius rodiklius ir anamnezę, nustatėme pirmines diagnozes. Galutinė lėtinio artrito forma patvirtinama tik po 6 ligos mėnesių, bet pirminės diagnozės, ypač atskiriančios lėtinį vaikų artritą nuo susijusio su infekcija, yra svarbios, nors gydymo taktika nesiskiria. Pirmines diagnozes suskirstėme į 4 pagrindines grupes: jaunatviniai idiopatiniai artritai (JIA), su infekcija susiję artritai (reaktyvūs, povirusiniai), nediferencijuoti artritai (neturintys JIA kriterijų artritai ir nepatvirtintos infekcijos) ir kitos būklės (27 pav.). Tarp kitų būklių nustatėme sisteminę raudonąją vilkligę, sarkomą, ūminę limfoblastinę leukemiją, osteomielitą ir disekuojantį osteochondritą. Toliau pastarieji ligoniai nebuvo stebimi. Pagal pirminius duomenis daugiausia diagnozavome JIA atvejų – 45,9 %, su infekcija susijusių artritų nustatyta 33 % ir nediferencijuotų artritų – 21,1 %.



27 pav. Ūminių artritų pirminės diagnozės

Nustatėme, kad prieš atsirandant artrito simptomams dauguma ligonių (66,06 %) turėjo su infekcija susijusių simptomų (karščiavo, viduriavo, sirgo tonzilitu, buvo išberti ir kt.). Nors šios sveikatos būklės galėjo išprovokuoti ūminį artritą, tačiau nei dažniausiai pasireiškęs karščiavimas ($\chi^2 = 0,324$, $p = 0,569$) nei viduriavimas ($\chi^2 = 0,101$, $p = 0,750$) ar kita sveikatos būklė nebuvo susiję su lėtinio artrito progresavimu.

Atlikę pradinį laboratorinius tyrimus, nustatėme, kad dažniausia su infekcija susijusio artrito priežastis buvo *Streptococcus Spp.* ir *Salmonella Spp.* infekcijos (12 lentelė). Pagal klinikinius simptomus, laboratorinių rodiklių pokyčius, remdamiesi ILAR klasifikacija, neturėdami tik vieno diagnostinio kriterijaus, t.y. artrito trukmės ilgesnės nei 6 savaitės, ligoniams nustatėme JIA diagnozes. Dažniausiai nustatėme JIA oligoartritą (60 %). Vienam ligoniui nustatytas JIA poliartritas su teigiamu RF. Šios formos paplitimas tarp vaikų labai nedidelis (tik apie 2 % visų JIA formų), be to, galima teigti, kad JIA su teigiamu RF ligos trukmė iki pirmos apžiūros užtrunka kur kas ilgiau nei 6 savaitės. Visos JIA formos, nustatytos vaikams, sergantiems ūminiu artritu, pateiktos 13 lentelėje.

12 lentelė. Su infekcija susijusių artritų sukėlėjų dažnumas

Sukėlėjas	Vaikų skaičius	%
<i>Streptococcus Spp.</i>	12	33,3
<i>Salmonella Spp.</i>	13	36,1
<i>Yersinia Spp.</i>	3	8,4
Virusinė infekcija	8	22,2
Iš viso	36	100

13 lentelė. JIA formų paplitimas

JIA	Vaikų skaičius	%
Oligoartritas	30	60
Artritas su entezitu	7	14
Poliartritas (su neigiamu RF)	5	10
Psoriazinis artritas	5	10
Sisteminis artritas	2	4
Nediferencijuotas artritas	1	2
Iš viso	50	100

Buvo nagrinėti sergančių JIA ir su infekcija susijusiu artritu, klinikiniai, ligos aktyvumo ir funkcinės būklės vertinimo skirtumai. Vaikų su nustatytomis pirminėmis diagnozėmis klinikiniai ypatumai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. JIA, su infekcija susijusių ir nediferencijuotų artritų klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai

Rodiklis	JIA (n = 50)	Su infekcija susiję artritai (n = 36)	Nediferencijuoti artritai (n = 23)	p*
Amžius (vidurkis metais ± SN)	7,30 ± 4,88	9,47 ± 4,742	7,43 ± 4,511	0,042*
Lytis M/B	30/20	17/19	12/11	0,245
Simptomų trukmė iki 1 savaitės (%)	12	36,1	36,1	0,0001*
Rytinį sustingimą jautė (%)	48	33,3	21,7	0,176
Pažeistų sąnarių pobūdis (oligoartritas / poliartritas) (%)	76/24	69,4/30,6	87,6/12,4	0,504
ANA > 1:200 (%)	41,3	13,8	5,3	0,011*
HLA B27 teigiamas (%)	33,3	44,4	12,5	0,353
ENG, mm/val. (vidurkis ± SN)	19,51 ± 20,53	27,74 ± 24,64	10,37 ± 9,39	0,005**
CRB, mg/l (vidurkis ± SN)	16,09 ± 31,74	15,82 ± 20,02	6,80 ± 11,74	0,571

p* – statistiškai reikšmingas skirtumas tarp JIA ir su infekcija susijusių artritų.

p** – statistiškai reikšmingas skirtumas tarp su infekcija susijusio artrito ir nediferencijuoto artrito

Iš šios lentelės matome, kad patikimai daugiau vyresnių vaikų sirgo su infekcija susijusiu artritu (p = 0,042). Taip pat reikšmingai dažniau vaikai, kuriems buvo nustatytas su infekcija susijęs artritas, į gydymo įstaigą kreipėsi anksčiau (iki 1 savaitės) ir jiems nustatytas didesnis ENG (p = 0,005). JIA ligoniams reikšmingai dažniau buvo nustatomi ANA.

Palyginę ligonių, sergančių JIA ir su infekcija susijusiu artritu, funkcinės būklės klausimynų duomenis (15 lentelė) nenustatėme reikšmingo CHAQ ir JAMAR skalių skirtumo, tačiau statistiškai patikimai didesnis gydytojo PGA, nustatytas ligoniams, sergantiems tiek JIA, tiek su infekcija susijusiu artritu,

palyginti su nediferencijuotu artritu. Įdomu, kad JAMAR klausimynu įvertintas pacientų PGA reikšmingai didesnis buvo JIA ligonių ($p < 0,05$).

15 lentelė. JIA, su infekcija susijusių ir nediferencijuotų artritų funkcinės būklės ir ligos aktyvumo vertinimo rodikliai

Rodiklis, vidurkis ± SN	JIA ¹ (n = 50)	Su infekcija susiję artritai ² (n = 36)	Nepatikslinti artritai ³ (n = 23)	p		
				P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Gydytojo PGA	4,124 ± 1,87	4,29 ± 2,09	2,91 ± 1,87	0,743	0,011	0,013
Skausmo skalė	5,12 ± 23,18	4,89 ± 3,08	5,13 ± 2,75	0,713	0,975	0,762
Pacientų PGA	4,24 ± 25,68	3,74 ± 2,94	4,20 ± 3,03	0,420	0,948	0,572
CHAQ	0,77 ± 0,67	0,70 ± 0,76	0,60 ± 0,69	0,656	0,332	0,633
JAMAR skausmas	5,33 ± 3,10	3,90 ± 2,95	5,11 ± 2,93	0,062	0,801	0,176
JAMAR funkcinė skalė	6,31 ± 5,17	5,90 ± 8,46	4,72 ± 5,09	0,811	0,291	0,598
JAMAR gyvenimo kokybė	8,86 ± 4,92	6,79 ± 5,16	6,67 ± 6,20	0,106	0,163	0,944
JAMAR ligos aktyvumas	5,08 ± 2,93	3,12 ± 2,65	2,86 ± 1,83	0,007	0,005	0,717

7.6. Kalprotektino (MRP 8/14), IL-6 ir IL-33 koncentracijų analizė

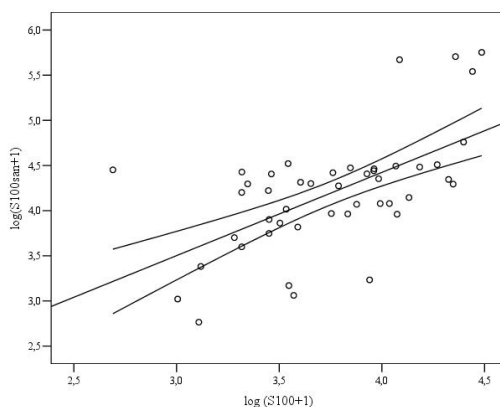
7.6.1. Kalprotektino (MRP 8/14) koncentracijos įvertinimas ūminiu artritu sergančių ir sveikų vaikų kraujyje ir sąnariame skystyje

Kalprotektino koncentracija vaikų, sergančių ūminiu artritu, serume ir sąnariame skystyje buvo daug didesnė nei kontrolinės grupės vaikų ($p < 0,05$), MRP 8/14 koncentracija sąnariame skystyje viršijo koncentraciją serume šimtus kartų dėl vietinio uždegiminio proceso sąnaryje (16 lentelė).

16 lentelė. Kalprotektino koncentracijų palyginimas tiriamųjų ir kontrolinės grupės kraujo serume ir sinoviniame skystyje

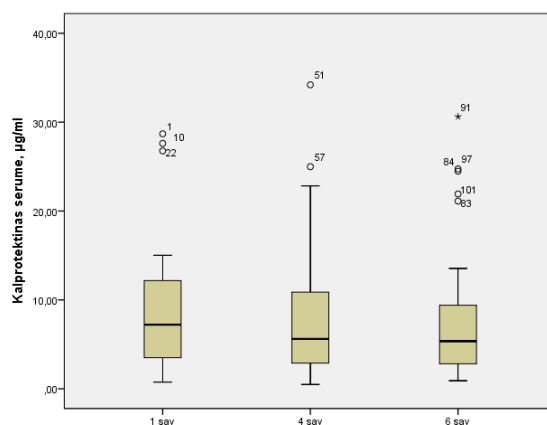
	Ūminiai artritai (vidurkis ± SN)	Kontrolė (vidurkis ± SN)	p
MRP 8/14 serume, µg/ml	8,40 ± 7,51	4,76 ± 2,74	0,0005
MRP 8/14 sąnariame skystyje, µg/ml	44,82 ± 112,44	0,016 ± 0,012)	0,006

Palyginome serumo ir sąnarinio skysčio kalprotektino koncentracijų ryšį. Atlikę Spearmano koreliacinę analizę, nustatėme, kad kalprotektino koncentracijos sąnariniam skystyje ir serume ūminėje artrito stadijoje stipriai koreliuoja (28 pav.).



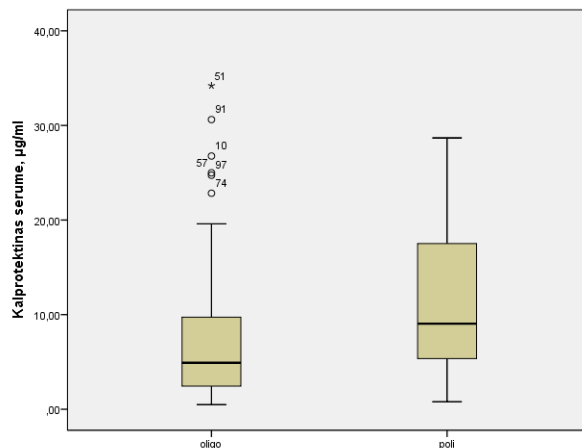
28 pav. Kalprotektino koncentracijos serume ir sąnariniam skystyje ryšys ($r = 0,598$, $p < 0,001$)

Kalprotektino vidurkis pacientų grupėse pagal išskirtus klinikinius požymius buvo analizuojamas taikant vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA) ir Manno-Whitney testą. Nors didesnės kalprotektino koncentracijos nustatytos ligoniams, kurie į gydymo įstaigą kreipėsi per 1 savaitę nuo simptomų pradžios, tačiau ANOVA analizė parodė, kad tarp grupių patikimo skirtumo nėra ($p = 0,799$) (29 pav.). Reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta tarp jaučiančių ir nejaučiančių RS pacientų grupių ($p = 0,603$), turinčių ir neturinčių ANA ($p = 0,210$) ir HLA B27 ($p = 0,824$) ligonių grupių.



29 pav. Kalprotektino ryšys su artrito simptomų trukme ($p < 0,05$ tarp visų grupių)

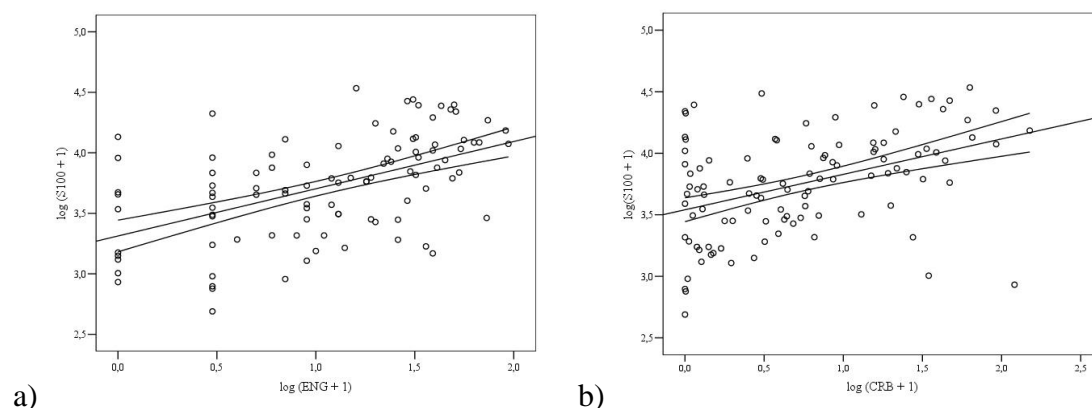
Palyginus ligonių su skirtingu pažeistų sąnarių skaičiumi kalprotektino koncentracijas, reikšmingai didesnė MRP 8/14 koncentracija rasta poliartrito metu ($p = 0,032$) (30 pav.).



30 pav. Kalprotektino koncentracijos serume skirtumai oligoartrito ir poliartrito grupėse ($p = 0,032$)

Nenustatėme kalprotektino koncentracijos serume ir sąnariame skystyje sąsajos su ligonio amžiumi ($p > 0,05$), nors literatūroje yra duomenų, aprašančių kalprotektino koncentracijos pokyčius išmatose ir amžiaus ryšį [Rugtveit J, 2002].

Atlikus tiriamųjų grupės MRP 8/14 ir pirmiau minėtų ligos aktyvumo rodiklių koreliacinę analizę, rastos statistiškai reikšmingos MRP 8/14 koreliacijos su ūminio uždegimo rodikliais (ENG ir CRB) (31 pav.).



31 pav. Kalprotektino serume koreliacijos su ūmios fazės rodikliais: su ENG (a) ($r = 0,538$, $p < 0,0001$) ir su CRB (b) ($r = 0,418$, $p = 0,0001$)

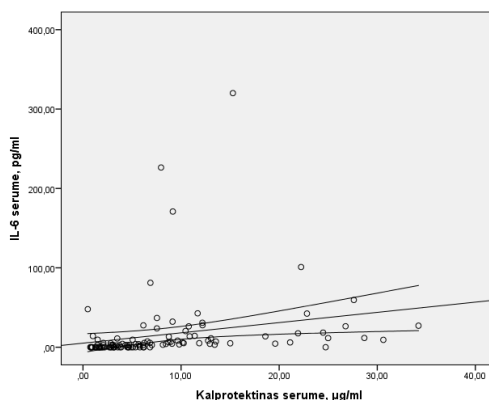
7.6.2. IL-6 koncentracijos įvertinimas ūminiu artritu sergančių ir sveikų vaikų kraujyje ir sąnariame skystyje

IL-6 koncentracija vaikų, sergančių ūminiu artritu, serume ir sąnariame skystyje statistiškai patikimai buvo didesnė nei kontrolinės grupės vaikų ($p < 0,05$). Kaip ir kalprotektino, IL-6 koncentracija sąnariame skystyje viršijo koncentracijas serume šimtus kartų dėl vietinio uždegiminio proceso sąnaryje (17 lentelė).

17 lentelė. IL-6 koncentracijų palyginimas tiriamųjų ir kontrolinės grupės kraujo serume ir sinoviniame skystyje

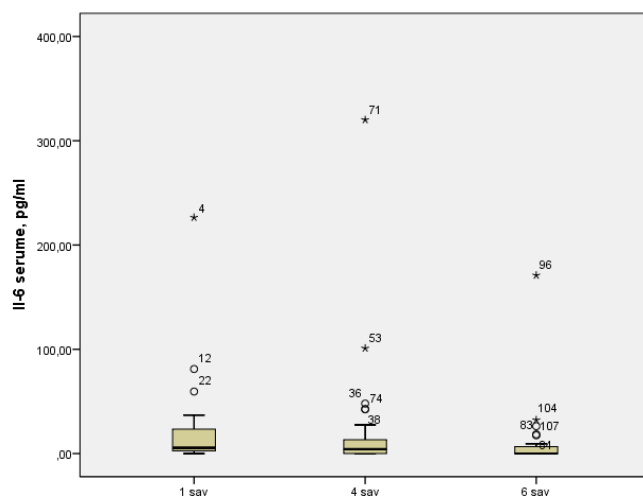
	Ūminiai artritai (vidurkis ± SN)	Kontrolė (vidurkis ± SN)	p
IL-6 serume, pg/ml	8,40 ± 7,51	4,76 ± 2,74	0,0005
IL-6 sąnariame skystyje, pg/ml	36 917,98 ± 60643, 98	108,22 ± 261,60	0,001

Nustatėme kalprotektino ir IL-6 stiprią koreliaciją kraujo serume ($r = 0,652$, $p = 0,001$). (32 pav.)



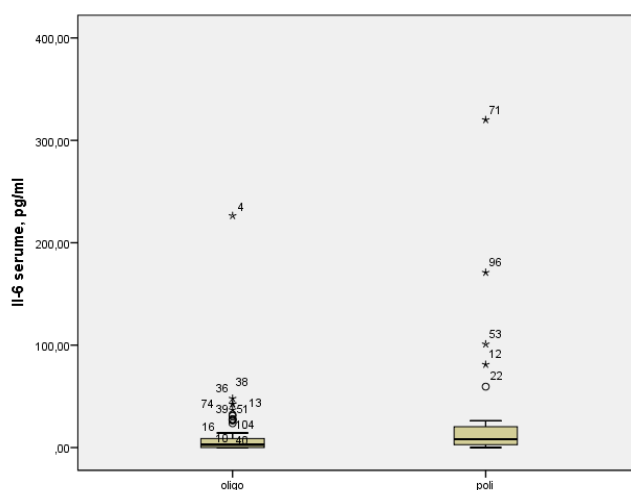
32 pav. Kalprotektino ir IL-6 koncentracijų serume koreliacija ($r = 0,652$, $p < 0,001$)

IL-6 koncentracija tiriamųjų grupių serume pagal išskirtus klinikinius požymius buvo analizuojamas taikant vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA). Statistiškai reikšmingai didesnę IL-6 koncentraciją serume nustatėme ligoniams, kurie kreipėsi į gydymo įstaigą per pirmą savaitę nuo artrito simptomų pradžios ($p = 0,027$) (33 pav.).



33 pav. IL-6 koncentracija serume pagal artrito simptomų trukmę iki pirmo vizito ($p=0,027$)

Kaip ir kalprotektiną, IL-6 reikšmingai dažniau nustatėme ligoniams, sergantiems poliartritu ($p= 0,01$) (34 pav.).



34 pav. IL-6 koncentracija oligoartrito ir poliartrito grupių serume ($p = 0,01$).

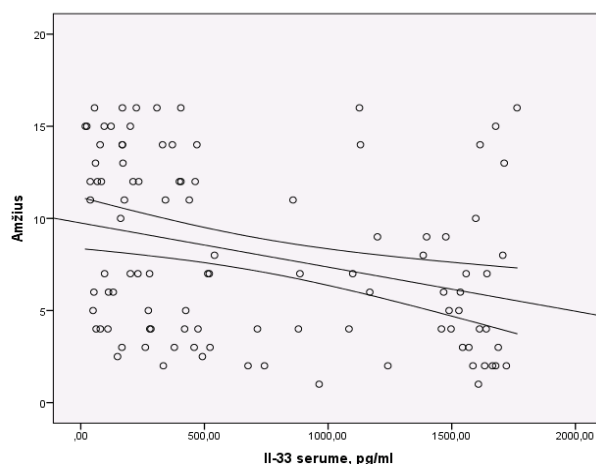
7.6.3. IL-33 koncentracijos įvertinimas ūminiu artritu sergančių ir sveikų vaikų kraujyje ir sąnariame skystyje

Nustatėme didesnę IL-33 koncentraciją vaikų, sergančių ūminiu artritu, serume ir sąnariame skystyje, palyginti su kontroline grupe (18 lentelė). IL-33 koncentracija tiriamųjų grupės kraujo serume buvo reikšmingai didesnė ($p<0,01$) nei kontrolinės grupės, o sąnariame skystyje IL-33 koncentracija nesiskyrė ($p = 0,368$).

18 lentelė. IL-33 koncentracijos palyginimas tiriamųjų ir kontrolinės grupės kraujo serume ir sinoviniame skystyje

	Ūminiai artritai (vidurkis ± SD)	Kontrolė (vidurkis ± SD)	P
IL-33 serume, pg/ml	702,82 (604)	309,93 (402)	0,00001
IL-33 sąnariniame skystyje, pg/ml	232,53 (332,08)	134,26 (415,18)	0,368

Nustatėme, kad IL-33 koncentracija serume nestipriai, bet statistiškai patikimai neigiamai koreliuoja su vaiko amžiumi (35 pav.). Kuo mažesnis vaikas, tuo IL-33 koncentracija serume didesnė ($r = -0,335$, $p = 0,001$). Literatūroje yra duomenų, įrodančių IL-33 serume koreliaciją su ligo amžiumi, bet tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais [Hong YS, 2011].



35 pav. IL-33 koreliacija su ligo amžiumi ($r = -0,335$, $p = 0,001$)

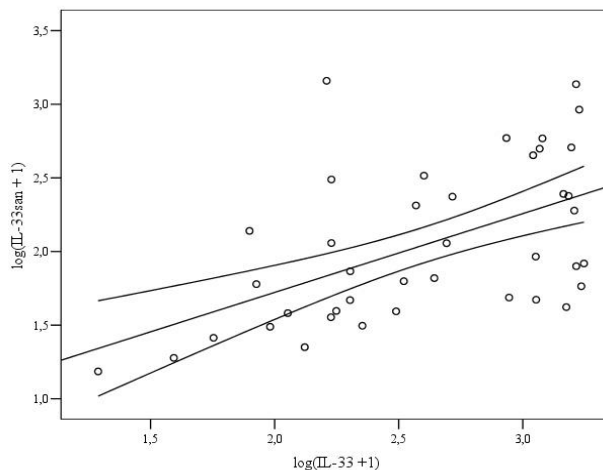
Skirtingo amžiaus grupių IL-33 koncentracija pateikta 19 lentelėje. Iš lentelės matome, kad mažiausių vaikų (iki 4 metų) IL-33 koncentracija serume skyrėsi nuo vyresnių (9–12 ir 13–16 metų) vaikų ($p < 0,05$). Tarp 5–8 metų vaikų ir 9–12 bei 13–16 metų vaikų patikimo IL-33 koncentracijos skirtumo nebuvo.

19 lentelė. IL-33 koncentracijos (pg/ml) pasiskirstymas pagal amžiaus grupes

Vaikų amžius (metais)	Vaikų skaičius	IL-33 koncentracija serume, pg/ml
		vidurkis ± SN
1–4*	35	904,81 ± 609,44
5–8	24	787,01 ± 618,80
9–12*	18	532,61 ± 529,80
13–16*	24	519,24 ± 608,22

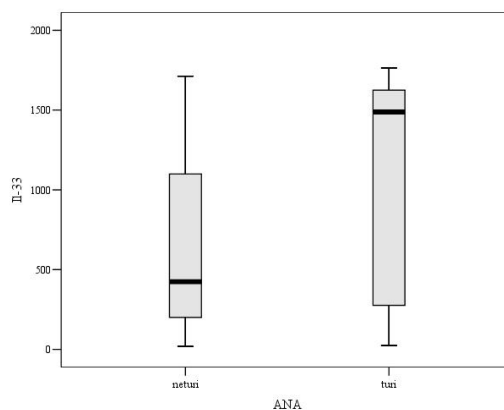
* $p < 0,05$, palyginus 1–4 metų vaikus su 9–12 ir 13–16 metų grupėmis

Nors ir nustatėme, kad tiriamųjų sąnariniame skystyje IL-33 koncentracija nesiskiria nuo kontrolinės grupės, tačiau ligonių serume ir sąnariniame skystyje IL-33 koreliuoja reikšmingai ($r = 0,54$, $p < 0,001$) (36 pav).



36 pav. IL-33 koreliacija serume ir sąnariniame skystyje ($r = 0,54$, $p < 0,001$)

Lygindami IL-33 koncentracijas su ligonių klinikiniais požymiais (ANOVA), nustatėme vienintelę reikšmingą silpną sąsają su ANA ($r = 0,230$, $p = 0,03$) (37 pav).



37 pav. IL-33 koreliacija su ANA ($r = 0,230$, $p = 0,03$)

7.6.4. Kalprotektino, IL-6 ir IL-33 koncentracijų analizė kraulyje ir sąnariniame skystyje vaikams, sergantiems JIA ir su infekcija susijusiu artritu

Duomenys, gauti išanalizavus kalprotektino, IL-6 ir IL-33 koncentracijų pokyčius vaikų serume ir sąnariniame skystyje pagal pirmines diagnozes

(sergantys JIA, su infekcija susijusiais ir nediferencijuotais artritais), pateikti 20 lentelėje.

20 lentelė. Kalprotektino, IL-6 ir IL-33 koncentracijos serume ir sąnariame skystyje vaikams pagal pirmines diagnozes

Rodiklis (vidurkis ± SN)	JIA ¹ (n = 50)	Su infekcija susiję artritai ² (n = 36)	Nediferencijuoti artritai ³ (n = 23)	p		
				P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Kalprotektinas serume	7,84 ± 7,57	11,23 ± 8,46	4,97 ± 3,78	0,054	0,091	0,002
Kalprotektinas sąnariame skystyje	18,75 ± 11,01	99,31 ± 173,32	11,52 ± 9,57	0,035	0,112	0,171
IL-6 serume	19,66 ± 52,0	18,54 ± 40,48	3,62 ± 4,66	0,915	0,146	0,085
IL-6 sąnariame skystyje	29 373,57 ± 35 522,37	62 578,22 ± 89 463,28	7 585,36 ± 10 108,73	0,173	0,129	0,127
IL-33 serume	849,27 ± 643,52	569,10 ± 573,37	666,41 ± 573,17	0,052	0,253	0,537
IL-33 sąnariame skystyje	312,86 ± 364,18	94,88 ± 135,04	310,96 ± 472,96	0,034	0,991	0,110

Vaikų, sergančių su infekcija susijusiu artritu, kalprotektino koncentracija serume buvo patikimai didesnė nei vaikų, sergančių nediferencijuotu artritu ($p = 0,016$). Nors absoliučiais skaičiais kalprotektino koncentracija serume buvo didesnė nei JIA ligonių, tačiau šis skirtumas statistškai reikšmingas nebuvo ($p > 0,05$) (38 pav.).

Vaikų, sergančių JIA, su infekcija susijusiais ir nediferencijuotais artritais, IL-6 koncentracija tiek serume, tiek sąnariame skystyje nesiskyrė ($p > 0,05$). Skirtingai nei kalprotektino, IL-33 didesnę koncentraciją reikšmingai nustatėme JIA grupės sąnariame skystyje ($p < 0,05$). Šie duomenys leidžia

teigti, kad IL-33 vaidmuo artritų patogenezėje skiriasi nuo kalprotektino ir IL-6.

Buvo analizuoti kalprotektino, IL-6 ir IL-33 koncentracijų pokyčiai serume ir sąnariame skystyje pagal artritų, susijusių su infekcija, sukėlėjus ir pagal skirtingas JIA formas (21 lentelė.).

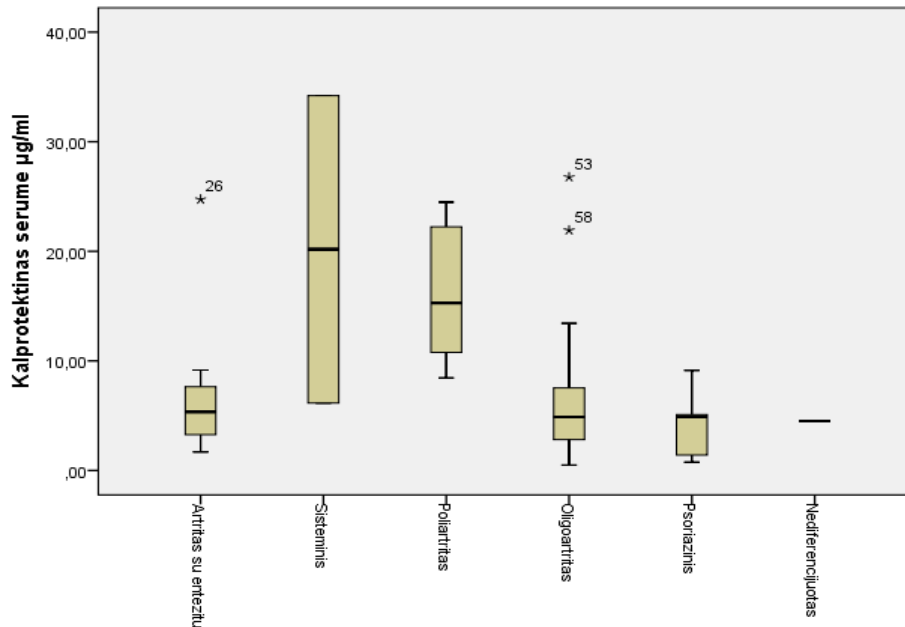
21 lentelė. Kalprotektino, IL-6, IL-33 koncentracijos ligonių, sergančių skirtingų sukėlėjų išprovokuotu ReA, serume ir sąnariame skystyje

Artritogeninės bakterijos	n	Kalprotektinas serume (vidurkis ± SN)	n	Kalprotektinas sąnariame skystyje (vidurkis ± SN)
<i>Streptococcus spp.</i>	12	13,04 ± 10,36	3	42,02 ± 26,02
<i>Yersinia spp.</i>	3	2,50 ± 0,89	3	7,47 ± 7,52
<i>Salmonella spp.</i>	13	12,77 ± 8,14*	8	120,48 ± 194,57*
	n	IL-6 serume (vidurkis ± SN)	n	IL-6 sąnariame skystyje (vidurkis ± SN)
<i>Streptococcus spp.</i>	12	7,62 ± 10,15	3	28 974,94 ± 27 600,29
<i>Yersinia spp.</i>	3	1,80 ± 3,11	2	12 320,01 ± 16 814,99
<i>Salmonella spp.</i>	13	18,53 ± 25,81	6	109 239,17 ± 117510,35
	n	IL-33 serume (vidurkis ± SN)	n	IL-33 sąnariame skystyje (vidurkis ± SN)
<i>Streptococcus spp.</i>	11	691,08 ± 656,49	3	54,10 ± 14,05
<i>Yersinia spp.</i>	3	505,17 ± 576,75	2	264,20 ± 330,73
<i>Salmonella spp.</i>	11	555,69 ± 593,13	8	84,10 ± 102,66

Pagal artritogeninių bakterijų etiologiją nustatėme, kad kalprotektino koncentracija daug didesnė vaikų, sergančių *Salmonella Spp.* ir *Streptococcus Spp.* bakterijų išprovokuotais artritais, serume.

Sąnariame skystyje kalprotektino koncentracija didžiausia tik *Salmonella spp.* išprovokuotų artritų atveju (120,48 µg/ml), – ji net 17 kartų didesnė nei *Yersinia* sukeltų artritų atveju. Nors šių grupių kalprotektino koncentracijos stipriai skiriasi, tačiau statistiškai patikimo skirtumo negauta ($p = 0,066$), galimai dėl mažų tiriamųjų grupių.

Tyrimo metu analizavome kalprotektino ir interleukinų koncentracijas skirtingų JIA formų metu. Nustatėme ryškiai padidėjusią kalprotektino koncentraciją sisteminio JIA metu (n = 2), kas neprieštarauja literatūros duomenims (38 pav.).



38 pav. Kalprotektino koncentracijų pasiskirstymas serume skirtingų JIA formų metu.

Kadangi sJIA buvo diagnozuotas tik dviem ligoniams, statistiškai patikimo kalprotektino skirtumo negavome. Įdomu, kad taip pat didelės kalprotektino koncentracijos nustatytos poliartrito metu, galbūt dėl daugybinių sąnarių uždegimo ir padidėjusio prouždegiminių baltymų išmetimo į serumą. Dėl mažo ligonių skaičiaus duomenys taip pat nėra statistiškai reikšmingi (22 lentelė).

22 lentelė. Kalprotektino koncentracijos pasiskirstymas serume ir sąnariame skystyje skirtingų JIA formų metu.

JIA formos	n	Kalprotektinas serume (vidurkis ± SN)	n	Kalprotektinas sąnariame skystyje (vidurkis ± SN)
Sisteminis artritas	2	20,18 ± 19,83	0	
Oligoartritas	30	6,36 ± 5,86	15	16,65 ± 12,06
Poliartritas	5	16,25 ± 6,98	3	25,22 ± 5,38
Artritas su entezitu	7	7,65 ± 7,92	2	19,72 ± 13,21
Psoriazinis artritas	5	4,26 ± 3,36	1	27,67
Nediferencijuotas artritas	1	4,51	1	19,94

Panašūs duomenys gauti analizuojant IL-6 koncentracijos pasiskirstymą skirtingų JIA formų metu. Didelės IL-6 koncentracijos nustatytos ligoniams, sergantiems poliartritu. Skirtingai nei kalprotektino koncentracija, IL-6 koncentracija sisteminio artrito metu buvo nedidelė. Prieštaringi duomenys gauti nustačius labai dideles IL-6 koncentracijas sąnariniame skystyje oligoartrito metu (23 lentelė).

23 lentelė. IL-6 koncentracijos pasiskirstymas serume ir sąnariniame skystyje skirtingų JIA formų metu

JIA formos	n	IL-6 serume (vidurkis ± SN)	n	IL-6 sąnariniame skystyje (vidurkis ± SN)
Sisteminis artritas	2	27,31 ± 0,29	0	
Oligoartritas	30	8,26 ± 12,19	12	30750,31 ± 42 012,58
Poliartritas	5	93,99 ± 131,84	2	23 715,0 ± 23 836,57
Artritas su entezitu	7	25,13 ± 64,31	2	23 363,5 ± 341,53
Psoriazinis artritas	5	6,44 ± 14,40	0	
Nediferencijuotas artritas	1	2,52	1	36 190,0

IL-33 koncentracijos pasiskirstymas kraujo serume ir sąnariniame skystyje skirtingų JIA formų metu nesiskyrė ($p > 0,05$) (24 lentelė). Skirtingai nei kalprotektino ir IL-6 koncentracijos, IL-33 koncentracijos serume buvo didesnės nei sąnariniame skystyje, kas prieštarauja literatūros duomenims, apie suaugusiųjų lėtinius artritus.

24 lentelė. IL-33 koncentracijos pasiskirstymas serume ir sąnariniame skystyje skirtingų JIA formų metu

JIA formos	n	IL-33 serume (vidurkis ± SN)	n	IL-33 sąnariniame skystyje (vidurkis ± SN)
Sisteminis artritas	2	723,19 ± 935,23	0	
Oligoartritas	28	989,85 ± 640,29	15	273,94 ± 287,93
Poliartritas	5	918,35 ± 620,63	2	378,50 ± 100,47
Artritas su entezitu	5	740,18 ± 764,45	2	739,05 ± 935,23
Psoriazinis artritas	5	296,10 ± 157,37	1	204,52
Nediferencijuotas artritas	1	131,17	1	21,41

7.7. Ligonų ilgalaikio stebėjimo duomenys

Suskirsčius ligonius į grupes pagal pirmines diagnozes (sergantys JIA, su infekcija susijusiu ir nediferencijuotu artritu), sąnarių ligos aktyvumo rodikliai ir biožymenys statistiškai patikimai grupėse nesiskyrė, išskyrus kalprotektiną (tiek serume, tiek sinoviniame skystyje). Siekdami ūminėje ligos stadijoje nustatyti reikšmingus lėtinės ligos prognostinius biožymenis, dvejus metus stebėjome 109 ligonius. Pagal ligonio būklę ir JIA gydymo algoritmus stebėti vaikai gavo reikalingą gydymą, nepriklausomai nuo tyrimo rezultato. Nustatėme šių pacientų artrito išeitį – neaktyvi liga (arba remisija) ir lėtinis artritas. Išeitį vertinome po 6 mėnesių, 1 ir 2 metų. Po 6 mėnesių remisiją pasiekė apie pusė ligonių, lėtinę ligą turėjo 51 ligonis (46,8 %), neaktyvią ligą arba remisiją 58 ligoniai (53,2 %). Po 1 metų lėtinė liga nustatyta 41 ligoniui (37,6 %), neaktyvi – 68 ligoniams (62,4 %). Po 2 metų įvertintos 103 vaikų ligos išeitį (6 ligoniams nesuėjo 2 metų stebėjimo laikotarpis), iš jų lėtinė liga sirgo 33 (38,7 %), remisija tęsėsi 68 ligoniams (61,3 %) (25 lentelė).

25 lentelė. Stebėjimo etapų ligonių išeitį

	Lėtinė liga		Remisija	
	n	%	n	%
Po 6 mėnesių (n = 109)	51	46,8	58	53,2
Po 1 metų (n = 109)	41	37,6	68	62,4
Po 2 metų (n = 103)	33	30,3	70	64,2

Ligonų, susirgusių ūminiu artritu, lėtinės sąnarių ligos progresavimui prognozuoti sudaryti logistinės regresijos modeliai. Jais remiantis prognozuota lėtinio artrito atsiradimo per 2 metus tikimybė. Pirmuoju logistinės regresijos etapu tirtas atskirų nagrinėjamų klinikinių ir laboratorinių požymių statistinis reikšmingumas. Antruoju etapu, naudojant pažingsnio (angl. *Enter*) procedūras, nustatyti statistiškai reikšmingi lėtinės sąnarių ligos po 6 mėnesių, 1 ir 2 metų prognostiniai požymiai.

- Buvo pasirinkti šie reikšmingi kriterijai: kalprotektinas (MRP 8/14), IL-6, IL-33, ENG, CRB, ANA, HLA B27, pažeistų sąnarių skaičius, RS, amžius, lytis, artrito simptomų trukmė.

I binarinės logistinės regresinės analizės pažingsnio modelį buvo įtraukti visi kintamieji, kurie vienaveiksmėje prognozėje turėjo reikšmingą įtaką lėtinei ligai mūsų numatytais periodais. Kintamųjų tikslumas (angl. *accuracy*) buvo vertinamas taikant ROC kreivių metodą ir apskaičiuojant plotą po kreive (AUC).

Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 6 mėnesių nuo ligos pradžios, analizės rezultatai

Lėtinės ligos ir remisijos grupių vaikų klinikiniai, funkcinės būklės, laboratoriniai ir biožymenų rodikliai palyginami 26 lentelėje.

26 lentelė. Vaikų su lėtiniu artritu ir remisija, konstatuotais po 6 mėnesių nuo ligos pradžios, klinikiniai, funkcinės būklės, laboratorinių ir biožymenų rodiklių duomenys

Rodiklis	Lėtinė liga (n=51)	Remisija (n=58)	P reikšmė
Amžius, metai ± SN	7,47 (± 4,92)	8,55 (± 4,72)	0,245
Lytis (M/B)	31/20	28/30	0,194
Simptomų trukmė iki 1 savaitės (n, %)	11,8 %	37,9 %	0,006
RS juto, %	54,9	22	0,001
Pažeistų sąnarių skaičius, vidurkis (min.–maks.)	5,53 (1–40)	2,72 (1–14)	0,015
Teigiami ANA, %	47,8	4,2	0,001
Teigiamas HLA B27, %	38,6	27,3	0,262
ENG, mm/val. ± SN	25,0 ± 23,1	16,21 ± 18,45	0,039
CRB, mg/l ± SN	18,10 ± 29,62	10,37 ± 19,66	0,115
Kalprotektinas serume, µg/ml (± SN)	9,65 ± 8,33	7,22 ± 6,71	0,095
IL-6 serume, pg/ml (± SN)	23,44 ± 52,17	9,12 ± 30,32	0,08
IL-33 serume, pg/ml (± SN)	820,91 ± 649,41)	622,7 ± 566,78	0,105
Skausmas, cm ± SN	4,84 ± 2,41	5,24 ± 2,88	0,445
Paciento / tėvų PGA, cm ± SN	4,30 ± 2,57	3,85 ± 2,97	0,416
CHAQ ± SN	0,76 ± 0,66	0,67 ± 0,74	0,537
Gydytojo PGA, cm ± SN	4,67 ± 2,06	3,28 ± 1,73	0,001

Kaip matome iš 26 lentelės, vaiko amžius ($p = 0,199$) ir atskiri amžiaus periodai lėtinio artrito progresavimui po 6 mėnesių statistiškai reikšmingi nebuvo. Iš 51 lėtinę ligą turinčių ligonių – 20 berniukų ir 31 mergaitė. Lytis reikšmės lėtinio artrito išsivystymui taip pat neturėjo ($p = 0,191$). Ligoniai, kuriems nustatyta lėtinė sąnarių liga po 6 mėnesių, pirmo vizito metu reikšmingai labiau jautė stipresnį rytinį sąnarių sustingimą, turėjo daugiau pažeistų sąnarių, dažniau nustatyti teigiami ANA ir nustatytas didesnis ENG. Remisijos, įvertintos po 6 mėnesių nuo ligos pradžios, grupės vaikai reikšmingai anksčiau kreipėsi į gydymo įstaigą dėl atsiradusio sąnarių pažeidimo. Net 37,9 % vaikų kreipėsi į ligoninę per 1 savaitę nuo simptomų pradžios ($p = 0,006$), galbūt dėl stipresnio skausmo, kuris buvo nereikšmingai didesnis ($p = 0,445$), palyginti su lėtiniu artritu sergančių vaikų. Priešingai, gydytojo nustatytas bendras ligos aktyvumas statistiškai reikšmingai buvo didesnis lėtine liga sergančių vaikų.

Vienmate analize nustatyta lėtinio artrito išsivystymo koreliacija su tyrimo pradžioje nustatytais klinikiniais ir laboratoriniais požymiais. Požymiai apibūdinti šansų santykiu (ŠS) ir jų pasikliautiniais intervalais (PI), o jų priklausomybė – reikšmingumo lygmeniu p (27 lentelė).

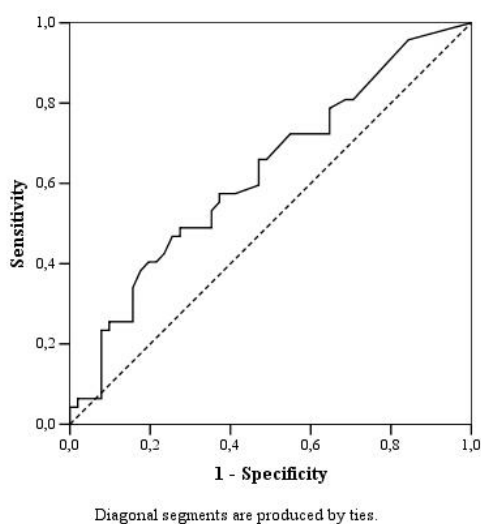
27 lentelė. Tiriamųjų, sergančių lėtine sąnarių liga ($n = 51$), pirmo vizito metu nustatytų nagrinėjamų požymių ryšys su lėtinės ligos raida po 6 mėn. (vienmatė analizė)

Požymiai (pirmo vizito metu)	Lėtinė sąnarių liga	Šansų santykis (ŠS 95 % PI)	p
Artrito trukmė > 4 savaitės, n (%)	25 (49,0)	4,37 (1,49–12,77)	0,007
Artrito trukmė > 6 savaitės, n (%)	20 (39,2)	4,89 (1,59–15,04)	0,006
Pažeistų sąnarių skaičius, vidurkis	5,53	1,12 (1,01–1,24)	0,033
Juto RS > 15 min., n (%)	39 (76,5)	3,88 (1,601–9,39)	0,003
ENG > 22 mm/val.*	23 (48,9)	2,53 (1,09–5,87)	0,03
IL-6 > 5,5 pg/ml*	26 (51,0)	2,67 (1,2–5,91)	0,016
Teigiami ANA (> 1:200)	22 (47,8)	21,08 (4,57–97,3)	0,0001

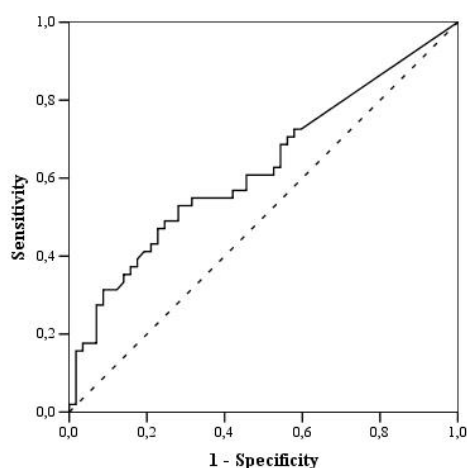
PI – pasikliautinis intervalas.

*ROC testu nustatytos slenkstinės ENG ir IL-6 reikšmės

Kaip matome iš 27 lentelės, nustatyti reikšmingi lėtinės ligos po 6 mėnesių požymiai buvo ilgiau nei 4 savaites iki pirmos apžiūros užtrukę ūminio artrito simptomai, didesnis pažeistų sąnarių skaičius, ilgesnė nei 15 minučių RS trukmė. Laboratorinių ir biožymenų rodiklių reikšmingos skaitmeninės reikšmės ($ENG > 22$ mm/val., $IL-6 > 5,5$ pg/ml) nustatytos ROC testu (39, 40 pav.).



39 pav. ENG ROC kreivė, kurios AUC (plotas po kreive) yra 62,5 %, jautrumas 62 % ir specifiškumas 61 % ($p < 0,05$)



40 pav. IL-6 ROC kreivė, kurios AUC (plotas po kreive) yra 62,6 %, jautrumas 62 % ir specifiškumas 62 % ($p < 0,05$)

$ENG > 22$ mm/val ir $IL-6 > 5,5$ pg/ml - slenkstinės reikšmės, kai sirgusiųjų ir nesirgusiųjų grupės skiriasi didžiausiu tikslumu, t.y. minimalus klaidingai neigiamas ir klaidingai teigiamas rezultatas.

Ryšio tarp nagrinėjamųjų požymių nepriklausomumui įvertinti sudaryta Spearmano koreliacinė analizė (28 lentelė).

28 lentelė. Nagrinėjamųjų požymių, turinčių ryšį su lėtine sąnarių liga (įvertinus po 6 mėnesių nuo ligos pradžios, n = 51), koreliacinė analizė

Požymiai	Simptomų trukmė (savaitės)	Pažeistų sąnarių skaičius	RS	ENG kiekis	IL-6 kiekis	ANA
Simptomų trukmė (savaitės)	r 1					
Pažeistų sąnarių skaičius	r 0,228*	1				
RS	r 0,104	0,216*	1			
ENG kiekis	r -0,15	0,068	0,074	1		
IL-6 kiekis	r -0,135	0,155	-0,073	0,413**	1	
ANA nustatymas	r 0,144	0,023	0,199	0,250*	0,123	1

r – Spearmano koreliacijos koeficientas, p – patikimumo lygmuo.

*-p < 0,05, **p < 0,01

Kaip matyti iš koreliacinės analizės, dalis nagrinėjamų požymių yra tarpusavyje priklausomi (ENG ir IL-6 koncentracijos, ENG kiekis su nustatytais ANA, rytinis sąnarių sustingimas su pažeistų sąnarių skaičiumi, pažeistų sąnarių skaičius su artrito simptomų trukme). Norint sumažinti koreliaciją arba išvengti multikolinearumo, buvo sudaryti mažiausiai koreliuojančių požymių deriniai ir jie toliau tirti logistinės regresijos metodu. Tolesnės statistinės analizės pažingsnio procedūros parodė statistiškai reikšmingas tiriamų galimai prognostinių veiksnių sąsajas (pirmas ir antras modeliai) su lėtinio artrito progresavimu per pirmus 6 mėnesius nuo ligos pradžios (29, 30 lentelės).

29 lentelė. Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 6 mėnesių nuo ligos pradžios, logistine regresine analize nustatyto požymių derinio ryšys su lėtinės ligos progresavimu (pirmas modelis)

Analizuojami požymiai	Lėtinė liga po 6 mėnesių	
	Šansų santykis (ŠS 95 % PI)	p
Ligos simptomų trukmė > nei 4 sav.	7,97 (1,94–32,64)	0,004
IL-6 serume > 5,5 pg/ml	4,08 (1,16–14,36)	0,029
ANA nustatymas	20,61 (3,73–113,94)	0,001
Konstanta -2,635, p < 0,001, Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,503		

30 lentelė. Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 6 mėnesių nuo ligos pradžios, logistine regresine analize nustatyto požymių derinio ryšys su lėtinės ligos progresavimu (antras modelis)

Analizuojami požymiai	Lėtinė liga po 6 mėnesių	
	Šansų santykis (ŠS 95 % PI)	p
Ligos simptomų trukmė > nei 4 sav.	9,94 (2,33–42,4)	0,002
Rytinis sąnarių sustingimas	3,82 (1,12–13,02)	0,032
IL-6 serume > 5,5 pg/ml	6,18 (1,67–22,93)	0,006
ANA nustatymas	20,88 (3,71–117,58)	0,001
Konstanta -2,635, p < 0,001, Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,518		

Taigi įrodėme, kad kartu nustatomi ANA su didesne nei 5,5 pg/ml IL-6 koncentracija serume ir artrito simptomais, užsitęsusiais ilgiau nei 4 savaitės, su rytiniu sąnarių sustingimu statistiškai reikšmingai (p < 0,001) prognozuoja lėtinio artrito išsivystymą per 6 mėnesius nuo ligos pradžios vaikams, susirgusiems ūminiu artritu. Abiejų modelių Nagelkerke determinacijos koeficientai (atitinkamai 0,503 ir 0,518) rodo, kad modeliai sudaryti gerai (turi būti > nei 0,25) ir teisingai prognozuoja 79,5 % lėtinės ligos atvejų.

Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 1 metų nuo ligos pradžios, analizės rezultatai

Tokiu pačiu principu buvo tirti lėtinės ligos, įvertintos po 1 metų, prognostiniai veiksniai. Lėtinės ligos ir remisijos grupės vaikų klinikiniai, funkcinės būklės, laboratoriniai ir biožymenų rodikliai palyginti 31 lentelėje.

31 lentelė. Vaikų su lėtiniu artritu ir remisija, konstatuotais po 1 metų nuo ligos pradžios, klinikinių, funkcinės būklės, laboratorinių ir biožymenų rodiklių duomenys

Rodiklis	Lėtinė liga (n=41)	Remisija (n=68)	P reikšmė
Amžius, metai ± SN	7,90 (± 5,11)	8,13 (± 4,68)	0,648
Lytis (M/B)	27/14	32/36	0,058
Simptomų trukmė iki 1 savaitės (n, %)	17,1 %	45,6 %	0,001
Rytinį sustingimą juto, %	53,7	27,9	0,007
Pažeistų sąnarių skaičius, vidurkis (min.–maks.)	6,39 (1–40)	2,62 (1–14)	0,001
Teigiami ANA, %	47,4	10,7	0,001
Teigiamas HLA B27, %	38,9	28,8	0,330
ENG, mm/val. ± SN	25,78 ± 23,45	17,32 ± 19,24	0,056
CRB, mg/l ± SN	19,10 ± 31,31	10,82 ± 19,72	0,099
Kalprotektinas serume, µg/ml (± SN)	10,66 ± 8,40	6,96 ± 6,72	0,013
IL-6 serume, pg/ml (± SN)	26,72 ± 57,33	9,25 ± 28,57	0,037
IL-33 serume, pg/ml (± SN)	801,67 ± 654,96	666,77 ± 585,07	0,284
Skausmas, cm ± SN	5,03 ± 2,42	5,06 ± 2,82	0,965
Paciento / tėvų PGA, cm ± SN	4,36 ± 2,47	3,88 ± 2,98	0,400
CHAQ ± SN	0,78 ± 0,64	0,66 ± 0,73	0,412
Gydytojo PGA, cm ± SN	4,62 ± 2,33	3,50 ± 1,65	0,005

Kaip matome iš 31 lentelės, vaikai, kurie po 1 stebėjimo metų sirgo lėtiniu artritu, ligos pradžioje reikšmingai dažniau jautė rytinį sąnarių sustingimą ($p = 0,007$) ir turėjo daugiau pažeistų sąnarių ($p = 0,001$). Kaip ir po 6 stebėjimo mėnesių, amžius ir lytis lėtiniam artritui įtakos neturėjo. Skirtingai nei po 6 mėnesių, vaikams, kuriems po 1 metų konstatuotas lėtinis artritas, nustatytos reikšmingai didesnės kalprotektino ($p = 0,013$) ir IL-6 ($p = 0,037$) koncentracijos. Tiek lėtinių artritų, tiek remisijos grupių vaikų ENG kiekis buvo panašus ($p = 0,056$). Gydytojo PGA taip pat buvo reikšmingai didesnis ūminėje ligos stadijoje ligoniams, kuriems vystėsi lėtinis artritas ($p = 0,005$).

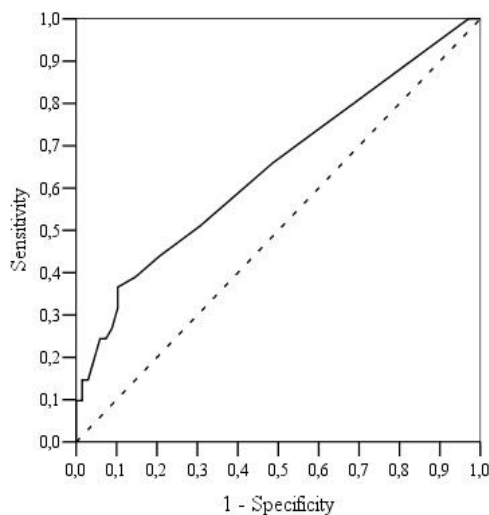
Klinikinių ir laboratorinių požymių, turinčių reikšmingą įtaką lėtinio artrito vystymuisi per 1 metus, vienmatė analizė vykdyta tuo pačiu principu, kaip ir 6 mėnesių stebėjimo laikotarpiu. Vienmatės analizės rezultatai pateikti 32 lentelėje.

32 lentelė. Tiriamųjų, sergančių lėtine sąnarių liga (n = 41), pirmo vizito metu nustatytų nagrinėjamų požymių ryšys su lėtinės ligos raida po 1 metų (vienmatė analizė)

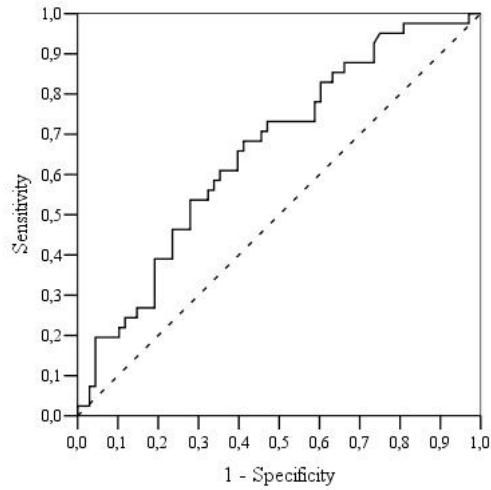
Požymiai (pirmo vizito metu)	Lėtinė sąnarių liga	Šansų santykis (ŠS 95 % PI)	p
Pažeistų sąnarių skaičius > 5*, n (%)	15 (36,6)	5,03 (1,84 – 13,77)	0,002
Poliartritas	16 (61,5)	3,58 (1,43 – 8,99)	0,007
Juto RS > 15 min, n (%)	33 (51,6)	4,92 (1,99 – 12,21)	0,001
ENG > 4,5 mm/val.*	31 (44,3)	3,66 (1,25 – 10,72)	0,018
IL-6 serume > 6,2 pg/ml*	26 (51,0)	3,41 (1,49 – 7,77)	0,004
Kalprotektinas serume > 5,785 µg/ml *	28 (50)	3,08 (1,36 – 6,96)	0,007

PI – pasikliautinis intervalas.

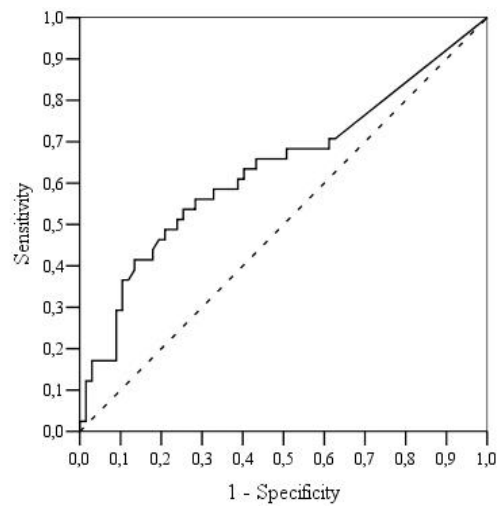
*ROC testu nustatytos slenkstinės pažeistų sąnarių skaičiaus, ENG, IL-6 ir kalprotektino reikšmės (41, 42, 43 ir 44 pav.)



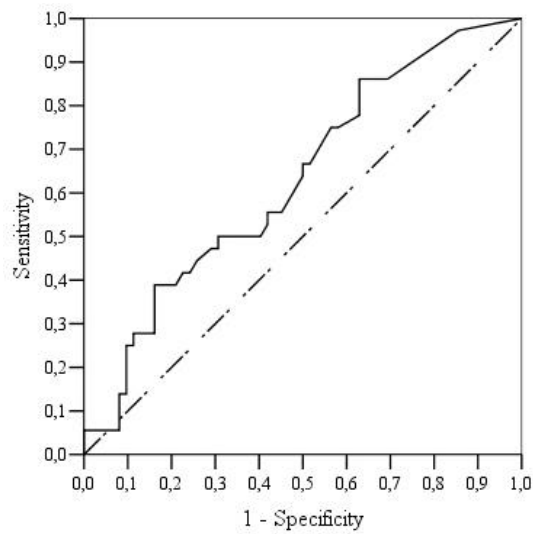
41 pav. Pažeistų sąnarių skaičiaus ROC kreivė, kurios AUC (plotas po kreive) yra 64,6 %, jautrumas 36 % ir specifškumas 90 %



42 pav. Kalprotektino ROC kreivė, kurios AUC (plotas po kreive) yra 65,9 %, jautrumas 50 % ir specifiškumas 76 %



43 pav. IL-6 ROC kreivė, kurios AUC (plotas po kreive) yra 63,6 %, jautrumas 56 % ir specifiškumas 73 %



44 pav. ENG ROC kreivė, kurios AUC (plotas po kreive) yra 63 %, jautrumas 44 % ir specifiskumas 82 %

Pažeistų sąnarių skaičius (>5) (41 pav.), kalprotektino koncentracija >5,785 µg/ml (42 pav.), IL-6 koncentracija >5,5 pg/ml (43 pav.) ir ENG >4,5 mm/val (44 pav.) - slenkstinės reikšmės, kai sirgusiųjų ir nesirgusiųjų grupės skiriasi didžiausiu tikslumu, t.y. minimalus klaidingai neigiamas ir klaidingai teigiamas rezultatas.

Ryšio tarp nagrinėjamųjų požymių nepriklausomumui įvertinti sudaryta Spearman koreliacinė analizė (33 lentelė).

33 lentelė. Nagrinėjamųjų požymių, turinčių ryšį su lėtine sąnarių liga (įvertinus po 1 metų nuo ligos pradžios, n = 41), koreliacinė analizė

Požymiai		Pažeistų sąnarių skaičius	Poliartritas	RS	Kalprotektino kiekis	IL-6 kiekis	ENG
Pažeistų sąnarių skaičius	r	1					
Poliartritas	r	0,898**	1				
RS	r	0,004	-0,014	1			
Kalprotektino kiekis	r	0,169	0,246*	0,042	1		
IL-6 kiekis	r	0,264**	0,267**	-0,004	0,545**	1	
ENG	r	0,082	0,092	0,316**	0,361**	0,242*	1

r – Spearmano koreliacijos koeficientas, p – patikimumo lygmuo

*-p < 0,05, **p < 0,01

Kaip matyti iš koreliacinės analizės, dauguma nagrinjamųjų požymių yra tarpusavyje priklausomi (poliartritas su daugiau nei 5 pažeistais sąnariais), IL-6 kiekis serume su daugiau nei 5 pažeistais sąnariais), kalprotektino kiekis serume su poliartritu, IL-6 kiekis serume su poliartritu, ENG su rytiniu sąnarių sustingimu, IL-6 ir kalprotektino koncentracijos serume, ENG su IL-6 koncentracija ir su kalprotektino koncentracija serume). Norint sumažinti koreliaciją arba išvengti multikolinearumo, buvo sudaryti mažiausiai koreliuojančių požymių deriniai ir jie toliau tirti logistinės regresijos metodu. Tolesnės statistinės analizės pažingsnio procedūros parodė statistiškai

reikšmingas sąsajas (pirmas ir antras modeliai) su lėtinio artrito progresavimu per pirmuosius metus nuo ligos pradžios (34 lentelė).

34 lentelė. Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 1 metų nuo ligos pradžios, logistine regresine analize nustatyto požymių derinio ryšys su lėtinės ligos progresavimu (pirmas modelis)

Analizuojami požymiai	Lėtinė liga po 1 metų	
	Šansų santykis (ŠS 95 % PI)	P
Sąnarių skaičius > nei 5	8,68 (2,15–35,04)	0,002
Rytinis sąnarių sustingimas	6,3 (2–19,88)	0,002
Kalprotektinas serume > 5,785 µg/ml	4,37 (1,6–12,02)	0,004
Konstanta -2,903, p < 0,001, Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,380		

35 lentelė. Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 1 metų nuo ligos pradžios, logistine regresine analize nustatyto požymių derinio ryšys su lėtinės ligos progresavimu (antras modelis)

Analizuojami požymiai	Lėtinė liga po 1 metų	
	Šansų santykis (ŠS 95 % PI)	P
Poliartritas	3,88 (1,28–11,76)	0,017
Rytinis sąnarių sustingimas	3,82 (1,12–13,02)	0,032
IL-6 serume > 6,2 pg/ml	3,17 (1,21–8,26)	0,019
Konstanta -2,438, p < 0,001, Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,343		

Taigi, remdamiesi logistinės regresinės analizės metodu, įrodėme, kad pirmo modelio požymių kompleksas (pirmos apžiūros metu kartu nustatyti daugiau nei 5 artrito pažeisti sąnariai kartu su RS ir padidėjusia kalprotektino koncentracija serume (µg/ml)) reikšmingai prognozuoja lėtinės ligos vystymąsi per 1 metus. Pirmo modelio bendras teisingai klasifikuotų stebėjimų procentas yra 73,7 %. Antro modelio požymių kompleksas (kartu nustatytas poliartritas su RS ir didesne nei 6,2 pg/ml IL-6 koncentracija) taip pat statistiškai reikšmingai didina galutinio lėtinio artrito atsiradimo riziką. Antro modelio bendras teisingai klasifikuotų stebėjimų procentas yra toks pat – 73,7 %.

Tiriamųjų, sergančių lėtiniu artritu, konstatuotu po 2 metų nuo ligos pradžios, analizės rezultatai

Lėtinės ligos ir remisijos grupės vaikų klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai palyginti 36 lentelėje.

36 lentelė. Vaikų su lėtiniu artritu ir remisija, konstatuotais po 2 metų nuo ligos pradžios, klinikinių ir laboratorinių rodiklių duomenys

Rodiklis	JIA (n = 33)	Remisija (n = 70)	p reikšmė
Amžius, metai ± SN	7,73 ± 5,37	8,14 ± 4,65	0,688
Lytis (M/B)	22/11	36/34	0,068
Simptomų trukmė iki 1 sav (n, %)	12,1 %	31,4 %	0,161
RS juto, %	57,6	28,6	0,0001
Pažeistų sąnarių skaičius, vidurkis (min.– maks.)	6,70 (1–40)	2,79 (1–16)	0,002
Teigiami ANA, %	48,4	15,5	0,001
Teigiamas HLA B27, %	50	25	0,022
ENG, mm/val. ± SN	28,37 ± 24,61	16,76 ± 18,65	0,013
CRB, mg/l ± SN	22,39 ± 33,70	9,76 ± 19,35	0,020
Kalprotektinas serume, µg/ml (± SN)	11,22 ± 8,31	6,23 ± 5,57	0,001
IL-6 serume, pg/ml (± SN)	30,75 ± 62,69	8,89 ± 28,20	0,017
IL-33 serume, pg/ml (± SN)	812,56 ± 653,1	710,08±601,7	0,451
Skausmas, cm ± SN	5,03 ± 2,27	4,98 ± 2,81	0,924
Paciento / tėvų PGA, cm ± SN	4,6 ± 2,47	3,81 ± 2,98	0,197
CHAQ ± SN	0,80 ± 0,65	0,66 ± 0,73	0,349
Gydytojo PGA, cm ± SN	4,81 ± 2,26	3,46 ± 1,68	0,001

Iš 36 lentelės matome, kad lėtinei ligai prognozuoti po 2 metų logistinės regresinės analizės metu išskirti tie patys reikšmingi kriterijai.

Kadangi po 1 ir 2 metų pacientų, turinčių lėtinę ligą, skaičius ypatingai nesikeitė, prognostiniai modeliai nesiskiria. Reikšmingiausi kriterijai yra sąnarių pažeidimo pobūdis (poliartritas), sąnarių sustingimas (yra), ligos trukmė (> 4 savaitės), IL-6 (serume), kalprotektinas (serume). Didelės ENG reikšmės ligos pradžioje – taip pat svarbus lėtinės ligos kriterijus, analizuojant veiksnius atskirai, tačiau regresinės analizės modeliuose nebuvo reikšmingas ($p > 0,05$).

Apibendrinami galime teigti, kad prognozuojant lėtinę ligą užtenka ligonį stebėti 1 metus, nes reikšmingi šio tyrimo kriterijai išlieka tie patys po 1 ir po 2 metų.

Reikia paminėti, kad modeliuose nenagrinėjome gydytojo nustatyto bendro ligos aktyvumo reikšmingumo lėtinės ligos vystymuisi. Nustatėme, kad tiek po 6 mėnesių, tiek po 1 ir 2 metų gydytojo PGA – labai reikšmingas lėtinės ligos progresavimo kriterijus. Po 6 mėnesių, po 1 ir 2 metų gydytojo PGA ROC kreive nustatyta slenkstinė reikšmė – 4,45 balo. Šansų santykis (ŠS) po 6 mėnesių yra 3,769; 95 % PI (1,652–8,60), $p = 0,002$. ŠS po 1 metų yra 2,542; 95 % PI (1,128–5,731), $p = 0,024$. ŠS po 2 metų yra 3,150; 95 % PI (1,319–7,525), $p = 0,01$. Į daugiaveiksnius regresinės analizės modelius gydytojo PGA neįtrauktas, nes šis kintamasis multikolinearus su IL-6 ir sąnarių pažeidimo pobūdžiu.

8. REZULTATŲ APTARIMAS

8.1. Ligos aktyvumo nustatymo ypatumai

Lėtinės ligos svarbiausias ištyrimas susideda iš dviejų etapų - ligos aktyvumo vertinimo ir ligos pasekmių nustatymo. Ligos aktyvumo nustatymas – svarbus ligonio ištyrimo komponentas, nes dažnai išmatavę aktyvumą galime spręsti apie ligos sunkumą, kartais net prognozuoti ligos eigą ir pasekmes.

Šiame tyrime ligoniai buvo tiriami ūminėje ligos stadijoje, tik atsiradus pirmiesiems artrito simptomams. Pastebėjome, kad nuo 2008 iki 2013 metų į VUL SK filialą Vaikų ligoninę kiekvienais metais dėl ūminio artrito kreipėsi panašus skaičius ligonių – nustatyta apie 30 naujų atvejų per metus.

1986 metais Suomijoje atlikto epidemiologinio tyrimo duomenimis, ūminio artrito paplitimas mieste siekė 25,8 atvejo 100000 gyventojų per metus [Kunnamo I, 1986]. Paskutinis įvairių ūminių artritų paplitimo tyrimas buvo atliktas 2004–2005 metais Osle (Norvegija). Trijų Norvegijos apygardų (apimančių 27 % Norvegijos populiacijos) duomenimis, per metus diagnozuoti 37 nauji JIA atvejai (dažnis 14 atvejų 100000 gyventojų) ir 24 artritų, susijusių su infekcija, atvejai (9 atvejai 100000 gyventojų) [Riise ØR, 2008]. Apie ūminių artritų paplitimą Lietuvoje spręsti sunku, nes ne visi Lietuvos vaikai, turintys skundų dėl sąnarių pažeidimo požymių, kreipiasi į Vaikų ligoninę.

Pagal simptomų trukmę iki pirmos apžiūros ligoniai buvo suskirstyti į 3 grupes: simptomai tęsėsi iki 1 savaitės, nuo 1 iki 4 savaičių, nuo 4 iki 6 savaičių. Tokių ligonių suskirstymą pasirinkome motyvuodami, kad artrito trukmė iki reumatologo konsultacijos gali turėti reikšmės prognozuojant lėtinio artrito vystymąsi.

Daugiausia ūminiu artritu sirgo vaikai iki 4 metų, nors statistiškai šio amžiaus grupės vaikai nesiskyrė nuo kitų grupių.

Palyginę amžiaus grupes pagal pirmines diagnozes, nustatėme, kad vaikams nuo 1 iki 4 metų dažniau diagnozuotas JIA negu su infekcija susijęs artritas.

Išanalizavus JIA formų šioje grupėje pasiskirstymą, nustatyta, kad vyravo oligoartritai (60 %). Šie rezultatai visiškai sutampa su literatūros duomenimis, nes visuose šaltiniuose nurodoma, kad iš visų JIA formų oligoartritas yra dažniausias. Dažniausiai skaičiuojama, kad Europoje oligoartritu serga nuo 50 iki 80 % visų JIA ligonių [Oen KG, 1996]. Oligoartritų dažnis skiriasi skirtingų rasių populiacijose, pavyzdžiui, Indijoje oligoartritas sudaro apie 25 % visų JIA [Saurenmann RK, 2007], o Šiaurės Amerikoje siekia 58 %.

Ūminiais artritais daugiau sirgo mergaitės (56 %). Suskirstę ligonius į grupes pagal amžių, nustatėme, kad 1–4 metų amžiaus sergančiųjų grupėje daugiausia buvo mergaičių, o tai patvirtina klasikinį teiginį, kad JIA oligoartritu dažniau serga ikimokyklinio amžiaus mergaitės [Ravelli A, 2007]. Be to, JIA 1–4 metų amžiaus grupėje, kurioje tarp sergančiųjų vyravo mergaitės, dažniau nustatyti antinukleariniai antikūnai (78,6 % vaikų). Nors šio tyrimo imtis nedidelė, ypač suskirsčius ligonius į mažesnes grupes pagal įvairius kriterijus, tačiau šie duomenys visiškai sutampa su literatūroje nurodomais JIA oligoartrito ypatumais [Ravelli A, 2005].

ENG ir CRB padidėjimas uždegiminių artritų metu yra seniai žinomas. Pagal šiuos rodiklius yra vertinamas ligos aktyvumas [Consolaro A, 2009]. Tačiau literatūroje dažniau aprašomas CRB matavimas siekiant įvertinti ligos aktyvumą. Yra duomenų, kad CRB yra jautresnis tyrimo matas nei ENG. Wolfe [1997], Singhal [2011] ir kiti įrodė, kad CRB geriau atspindi ūmios fazės reakcijas nei ENG ir dažniau naudojamas kaip uždegimo žymuo. Tačiau, mūsų duomenimis, ENG jautresnis ir labiau koreliavo tiek su kalprotektinu, tiek su IL-6 ir kitais ligos aktyvumui vertinti naudojamais kriterijais (statistiškai reikšmingai).

ASL, rodantis *Streptococcus spp.* infekciją nesiskyrė tarp kontrolės ir ligonių grupių. Blythas [2006] teigia, kad atliekamas vienas ASL titras nerodo ūminės streptokokinės infekcijos. Iš literatūros žinome, kad susirgus *S.pyogenes* infekcija, antikūnai prieš streptolizino - O baltymą (ASL) gaminasi 2 - 4

savaite, o sumažėja iki pradinio lygio net po 6 -12 mėnesių. Uçkey [2009] duomenimis, atliekant tik ASL, didesnis nei 400 U/ml titras koreliuoja su *S. pyogenes* sukelta viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Mūsų tyrimo duomenys taip pat patvirtina, kad vienas ASL neturi diagnostinės vertės nustatant ūminę streptokokinę infekciją, todėl šio rodiklio išsamiau nenagrinėjome.

Daugiausia vaikų kreipėsi į gydymo įstaigą per 1 - 4 savaites nuo artrito simptomų atsiradimo. Įdomu, kad net 26,1 % vaikų į ligoninę atvyko net kelios dienos po artrito simptomų pradžios. Daugiausia tai buvo vaikai iki 4 metų, kurių tėvai įvertino didesnę skausmą ir ligos aktyvumą. Jau pabrėžėme, kad mažų vaikų skausmą ir ligos aktyvumą vertina tėvai, o tai gali subjektyviau padidinti įvertinimo rezultatą. Vis dėlto, literatūros duomenimis, vaiko amžius ir skausmo ryšys gali turėti sąsajų (Munro [2013] įrodė, kad jaunesni vaikai sąnarių skausmą įvertina stipriau). Gydytojo nustatytas bendras ligos aktyvumas nesiskyrė vertinamose ligonių grupėse pagal amžių ir artrito simptomų trukmę. Šis rodiklis reikšmingai didesnis tų ligonių, kuriems tirtais stebėjimo periodais buvo diagnozuota lėtinė sąnarių liga.

8.2. Tiriamųjų funkcinės būklės vertinimo pagal CHAQ ir JAMAR klausimynus ypatumai

Dalį šio tyrimo sudaro naujo plataus profilio vaikų, sergančių artritu, sveikatos vertinimo klausimyno JAMAR palyginimas su seniau Lietuvoje naudotu Vaikų sveikatos vertinimo klausimynu CHAQ. Didelė tarptautinė organizacija PRINTO, kuriai priklauso daugelio pasaulio šalių vaikų reumatologijos centrų, iškelė ambicingą tikslą pripažinti šį klausimyną kaip vienintelį bendrą vaikų sveikatos vertinimo klausimyną [Filocamo D, 2012]. Klausimynas paprastas, lengvai pildomas ir jame pateikiama visa informacija apie ligonio sveikatą, gydymą ir jo efektyvumą, taigi įdiegti jį būtų naudinga ir klinikinių tyrimų, ir klinikinės praktikos požiūriu. Lietuva 2012 metais tapo šio projekto dalyve ir šiuo metu jau turime lietuvišką anketos versiją, kuri perėjo visus anketos vertimo ir validacijos etapus. Tyrime buvo nagrinėtos JAMAR koreliacijos su CHAQ, ligos aktyvumo rodikliais, gydytojo bendru ligos

aktyvumo vertinimu. Kadangi JAMAR dar tik diegiamas, nėra galimybių palyginti su kitų šalių rezultatais. Pirminius duomenis 2012 metais pateikė klausimyno sudarytojas italų mokslininkas Filocamo su bendradarbiais. Jie nustatė, kad klausimynas labai padeda gydytojui įvertinti ligos aktyvumą ir puikiai koreliuoja su kitais funkciniais testais.

Mūsų tyrimo duomenimis, klausimyną tiek pacientams, tiek jų tėvams buvo lengva pildyti (užtrukdavo iki 10 minučių). JAMAR funkcinio pajėgumo skalė vertina labai panašius vaiko fizinius gebėjimus kaip CHAQ, todėl palyginome šiuos funkcinės būklės vertinimo metodus. Mūsų duomenimis, JAMAR funkcinio pajėgumo skalė stipriai koreliavo su CHAQ bendru balu ($r = 0,631$, $p < 0,001$). Kitaip nei CHAQ, JAMAR funkcinio pajėgumo skalė silpnai, bet statistiškai reikšmingai koreliavo su gydytojo PGA ($r = 0,364$, $p < 0,001$). Abu šie klausimynai turi skausmo VAS. Ligonių skausmo įvertinimas pagal abi skales yra labai panašus, rastas vidutinis ryšys (stiprus $r > 0,7$) tarp skalių ($r = 0,667$, $p = 0,001$). Klausimyno vidinis patikimumas patikrintas Cronbacho α konstanta, kuri lygi 0,762 (turi būti $> 0,5$). Konstatuotina, kad klausimyno dalys, vertinančios vaiko artrito aktyvumą, funkcinę būklę, savijautą, poveikį vaiko gyvenimui, reikšmingai dera tarpusavyje ($p < 0,01$).

8.3. JIA ir artritų, susijusių su infekcija, ypatumai

Tiriamoji ligonių grupė patvirtino faktą, kad JIA – yra dažniausia vaikų reumatinė liga. Beveik pusei (43,5%) mūsų tirtų ligonių diagnozavome JIA. Šio tyrimo duomenimis, su infekcija susijusiu artritu sirgo nežymiai daugiau vyresnio amžiaus berniukų, palyginus su JIA grupe. Daugiau nustatytų berniukų ligos atvejų tarp su infekcija susijusių artritų patvirtina literatūros duomenis, kad reaktyviaisiais artritais dažniau serga paaugliai [Kim PS, 2009; Hannu T, 2011].

Daugelis šaltinių nurodo labai skirtingų artritogeninių infekcijų paplitimą su infekcija susijusių artritų metu. Dažniausiai tai sporadiniai atvejai, bet literatūroje yra duomenų, nurodančių reaktyviųjų artritų atvejų padaugėjimą po

C. jejuni, *Y. pseudotuberculosis* epidemijų [Bremell T, 1991; Lindholm H, 1991]. Literatūros duomenimis, dažniausi su infekcija susijusių artritų sukėlėjai yra *Salmonella spp.* ir *Campylobacter spp.* [Townes JM, 2008]. Taip pat nurodoma, kad artritogeninių infekcijų paplitimas priklauso nuo infekcijų paplitimo šalyje, kuris gali labai skirtis visame pasaulyje [Ravelli A, 2007]. Pavyzdžiui, *Yersinia spp.* Europoje labiausiai paplitusi Suomijoje ir Italijoje [Kunnamo I, 1986; Taccetti G, 1994]. Deja, Lietuvoje nėra atliktų artritogeninių infekcijų ir su jais susijusių artritų paplitimo tyrimų.

Mūsų su infekcija susijusių artritų grupėje dažniausiai buvo nustatyta *Salmonella spp.* (36,1 %) ir streptokokinė infekcija (33,3%). Streptokokinę infekciją patvirtinome remdamiesi paciento anamneze (sirgo pūlingu tonzilitu) ir padidėjusiu ASL.

Jau minėjome, kad vaikams, sergantiems JIA, dažniausiai nustatėme oligoartritą (60 %). Kitos JIA formos pasiskirstė labai panašiai (apie 2 - 14 %). Literatūroje pateikiami panašūs duomenys: jaunatvinis idiopatinis oligoartritas yra dažniausia JIA forma. [Cassidy JT, 2011].

HLA B27 antigenas siejamas su artritu, susijusiu su infekcija, ir vaikų JIA artritu su entezitu. Literatūros duomenimis, HLA B27 dažnis ligoniams, sergantiems su infekcija susijusiu artritu, svyruoja nuo 60 iki 80 % [Aho K, 1973]. Toks didelis šio antigeno paplitimas gali būti siejamas su tyrimui pasirinktų pacientų atranka, t.y. didžiausias paplitimas nustatytas sunkiems ligoniams, sergantiems su infekcija susijusiu artritu. Šio tyrimo metu vaikams, sergantiems ūminiu artritu, HLA B27 nustatėme 31,9 % atvejų, iš jų su infekcija susijusio artrito metu – 44,4 % atvejų. Lietuvoje HLA B27 epidemiologijos ir paplitimo tyrimai neatlikti, todėl negalime duomenų palyginti.

ANA nustatyti 26 % tirtų vaikų, sergančių ūminiu artritu. Palyginus sergančiųjų JIA ir su infekcija susijusiu artritu grupes, statistiškai reikšmingai dažniau ANA nustatyti JIA grupėje. Literatūros šaltiniuose teigiama, kad ANA

susiję su tam tikromis JIA formomis ir net nulemia labai būdingų požymių homogeninę pacientų grupę: mažas amžius, moteriška lytis, padidėjusi uveito rizika [Martini A, 2011]. Tai neprieštarauja mūsų duomenims, nes JIA ligonių grupėje pacientai buvo jaunesni už sergančiuosius su infekcija susijusiais artritais, kliniškai vyravo oligoartritas. Stebint ligonius 2 metus, dviem 5 metų mergaitėms, sergančioms JIA ir oligoartritu, su nustatytais ANA, išsivystė akių pažeidimas.

8.4. Kalprotektino, IL-6 ir IL-33 įtaka vaikų artritams

Šiame tyrime plačiai pažvelgėme į naują išsamiai tyrinėjamą artritų biožymenį – kalprotektiną (S100 šeimos baltymą, MRP 8/14). Naujausi literatūros šaltiniai teigia, kad S100 baltymai yra tiksliausi per pastaruosius 20 metų atrasti ankstyvi lėtinių artritų biožymenys, jau pritaikyti klinikinėje praktikoje kaip efektyvaus artritų gydymo rodiklis ir ligos atkryčių biožymuo [Cerezo A, 2011]. Šiame tyrime pirmą kartą įvertinome kalprotektino koncentracijų serume ir sinoviniame skystyje pokyčius vaikų ūminio artrito metu, kai dar nežinoma ligos priežastis, charakteris ir eiga, ir jo prognostines galimybes nustatyti lėtinių artritų vystymąsi. Mūsų tirtoje grupėje buvo analizuojamas kalprotektino koncentracijos tiek serume, tiek sąnariname skystyje ryšys su ligos aktyvumu (ENG, CRB) ir interleukinu-6, kuris yra nespecifiškas artritams, bet atsiranda ūminėje ligos stadijoje tiek lėtinių, tiek ūminių uždegimų metu. Kalprotektinas ūminėje artrito ligos stadijoje stipriai koreliavo su ENG, CRB, IL-6, pažeistų sąnarių skaičiumi. Mūsų rezultatai nesiskyrė nuo mokslininkų, plačiai tyrusių kalprotektino ypatybes suaugusiųjų reumatoidinio artrito, mažiau – jaunatvinių idiopatinė artritų metu [Foell D, 2004; Pietzsch J, 2009; Cerezo A, 2011].

Labai didelės kalprotektino koncentracijas, gerokai didesnes nei serume, nustatėme ligonių sąnariname skystyje, o tai dar kartą įrodo, kad pagrindinis uždegiminis procesas vyksta sąnaryje. Įvairūs autoriai nurodo, kad sąnariname skystyje kalprotektino koncentracija gali viršyti koncentraciją serume 10–20 kartų [Foell D, 2007; Perera Ch, 2010]. Mūsų tyrimo duomenimis,

kalprotektino koncentracija kai kurių ligonių sąnariniame skystyje viršijo koncentraciją serume iki 30 kartų, o kelių ligonių, kuriems buvo nustatyti *Salmonella spp.* antikūnai, viršijo net 100 kartų. Didesnes, nei aprašoma literatūroje, kalprotektino koncentracijas galėjo lemti tai, kad trečdalis mūsų tirtų ligonių ūminio artrito priežastis buvo infekcija, o būtent didžiausios kalprotektino koncentracijos nustatytos su infekcija susijusių artritų metu. Be to, literatūroje pateikiami lėtinių, jau diagnozuotų ir gydomų pacientų, sergančių JIA, duomenys, o mūsų ligoniai – ūmiai susirgę, taigi tokių duomenų literatūroje neradome.

Priežastį, kodėl gerokai didesnės kalprotektino koncentracijos nustatytos su infekcija susijusių artritų metu, galėtų paaiškinti kitos S100 baltymų savybės. Literatūros apžvalgoje minėta, kad S100 baltymai yra ne tik uždegimą skatinančios biologinės medžiagos, bet įrodytas ir jų priešuždegiminis vaidmuo, todėl gausus šių baltymų kiekis su infekcija susijusių artritų metu galėtų turėti apsauginę funkciją prieš bakterijų antigenus [Wu and Davidson, 2004]. Mūsų tiriamoje su infekcija susijusių artritų grupėje palyginome kalprotektino koncentracijas sąnariniame skystyje tarp skirtingų artrito sukėlėjų. Jau minėjome, kad *Salmonella spp.* išprovokuoto reaktyviojo artrito metu kalprotektino koncentracijos buvo itin didelės, o streptokokinės infekcijos sukulto artrito metu kalprotektino koncentracija buvo 3 kartus mažesnė. Literatūroje nurodoma, kad kalprotektino koncentracija parodo sąnaryje vykstančio uždegimo stiprumą [Foell D, 2005]. Remiantis literatūros duomenimis ir klinicine patirtimi, poststreptokokiniai artritai yra lengvos eigos, nesunkiai gydomi, retai progresuojantys į lėtinę ligą [Mackie SL, 2004; Moothy LN, 2009]. Todėl iškėlėme hipotezę, kad nedidelės kalprotektino koncentracijos streptokokinės infekcijos sukeltų artritų metu galėtų lemti gerybinę artrito eigą. Dėl nedidelės su infekcija susijusių artritų ligonių grupės duomenys nėra patikimi, todėl būtų įdomu ir naudinga šiuo aspektu ateityje plačiau patyrinėti reaktyviusius artritais.

IL-6 – svarbus uždegimo mediatorius, pradedantis ūminės fazės baltymų sintezę hepatocituose [Kishimoto T, 2010]. Nustatėme, kad IL-6 stipriai koreliavo su ENG, CRP, taip pat didelės koncentracijos nustatytos ligoniams su labai ūmiais artrito simptomais (artrito simptomų trukmė iki 1 savaitės), $p < 0,01$. Literatūros duomenimis, užsitęsęs IL-6 uždegimą skatinančiam veikimui, ūminis uždegimas pereina į lėtinį imuninį atsaką, o padidėjusi IL-6 koncentracija serume lemia lėtinio sąnario pažeidimą [Gabay C, 1999]. Tai paaiškina, kodėl pasirinkome tirti IL-6 kaip galimą prognostinį lėtinės ligos veiksnį.

Tirtų vaikų, sergančių ūminiu artritu, populiacijoje prognostinė IL-33 reikšmė lėtinio artrito vystymuisi nebuvo nustatyta. Literatūroje neradome aprašytų IL-33 tyrimų, atliktų vaikams. Kelių studijų duomenimis, IL-33 koncentracijos serume reumatoidinio artrito metu buvo daug didesnės nei kontrolinės grupės ir panaudojus anti-TNF- α preparatų jų koncentracijos greitai mažėdavo [Kurowska-Stolarska M, 2010; Nile CJ, 2010]. Šio tyrimo duomenys parodė, kad IL-33 koncentracija vaikų, sergančių ūminiais artritais, sąnariame skystyje nesiskyrė, palyginti su kontroline grupe ($p > 0,05$). Labai mažos IL-33 koncentracijos ligonių sąnariame skystyje prieštarauja literatūros duomenims apie suaugusiųjų RA. Tai galima paaiškinti tuo, kad suaugusiųjų ir vaikų artritų patogenezė šiek tiek skiriasi, nes svarbūs mediatoriai, nustatomi RA metu, nėra reikšmingi vaikams (pavyzdžiui, RF, anti-CCP) [Cassidy JT, 2011; Lunderius-Andersson C, 2012]. Mūsų tyrimai parodė, kad IL-33 vidutiniškai, bet reikšmingai neigiamai koreliavo su vaikų amžiumi ($r = -0,335$, $p = 0,001$). Didėjant vaiko amžiui, mažėjo IL-33 koncentracija. Hongas [2011] iškėlė hipotezę, kad amžius gali daryti įtaką IL-33 koncentracijai serume, remdamasis literatūroje pasirodžiusiais duomenimis, kad vyresnio amžiaus žmonių IL-33 koncentracija yra mažesnė. Tačiau duomenys prieštaringi, ir ligonio amžiaus ryšys su IL-33 koncentracija nėra iki galo įrodytas.

IL-33 koreliavo tik su antinukleariniais antikūnais ($p = 0,032$). Literatūroje neradome apie tai duomenų, tačiau suaugusiųjų RA tyrimuose nustatytas patikimas ryšys su kitais antikūnais (pavyzdžiui, anti-CCP) [Murphy GE, 2009; Kaieda S, 2012]. Dar viena hipotezė, kodėl IL-33 buvo nereikšmingas vaikams, sergantiems artritais, aiškina, kad šis citokinas sekretuojamas tokia forma, kuri gali būti neaptinkama ELISA būdu [Hong YS, 2011]. Hongo teigimu, galimai tirpus IL-33 receptorių ST2, sąveikaudamas su citokinu, užblokuoja jo signalą ir šis neaptinkamas ELISA tyrimu. Ateityje reikėtų atlikti daugiau eksperimentinių vaikų artritų tyrimų, kurie paaiškintų IL-33 reikšmę JIA patogenezėje.

8.5. Lėtinių artritų prognostiniai biožymenys

Diagnozuoti lėtinį artritą, arba kitaip jaunatvinį idiopatinį artritą (JIA), vaikams ankstyvoje ligos stadijoje labai sudėtinga dėl keleto priežasčių: ligos eiga yra labai heterogeniška, klinikinė išraiška įvairi, be to, pagrindinis simptomas yra sąnario uždegimas, kuris gali būti ir daugelio kitų ligų klinikinis simptomas.

Pastarųjų metų mokslinėje literatūroje didelis dėmesys skiriamas naujų lėtinio artrito biožymenų paieškai, kurie padėtų kuo anksčiau diagnozuoti lėtinę ligą, prognozuoti jos eigą ir išėitis. Tai itin svarbu pediatrijos srityje, nes lėtiniai artritai dažnai sutrikdo vaiko augimą ir vystymąsi, o anksti pradėjus tinkamą gydymą vaikas gali gyventi visavertį gyvenimą. Kita vertus, anksti atpažinus lengvos eigos savaime praeinantį artritą, galima būtų išvengti ilgalaikio itin toksiškų vaistų vartojimo.

Biožymuo – arba biologinis žymuo, tai plataus spektro sveikatos būklės objektyvi charakteristika, kuri esamais metodais gali būti išmatuojama ir įvertinama [Strimbu K, 2010]. Sveikatos būklės objektyvi charakteristika – tai ne simptomai, kuriuos nusako pats ligonis. Tai objektyvūs, išmatuojami biologinių procesų veiksniai. Pagal PSO biožymenys – bet kokia žmogaus kūno ar jo produktų medžiaga, struktūra ar procesas, kurie gali būti

išmatuojami ir gali turėti įtakos ar prognozuoti bet kokio sveikatos sutrikimo eigą, ligos išėjis [*WHO International Programme*, 2001].

Todėl šio darbo pagrindinis tikslas – nustatyti biožymenis, kurie padėtų prognozuoti lėtinę ligą. Tirtų biožymenų pasirinkimą nulėmė naujausių publikacijų duomenys apie jų svarbią ypatybę anksti (kartais iki klinikos atsiradimo) atsirasti sąnariiniame skystyje ar serume, esant sąnario uždegimui.

Šiame darbe buvo tyrinėjami uždegimą skatinantis baltymas kalprotektinas (MRP8/14), citokinai (IL-6 ir IL-33), kiti uždegimo žymenys (ENG, CRB), autoantikūnai (ANA), žmogaus leukocitų antigenas B27 (HLA B27), klinikiniai artrito žymenys (pažeistų sąnarių skaičius, rytinis sustingimas, artrito trukmė), vaiko sveikatos vertinimo klausimynai (CHAQ, JAMAR) ir jų rodikliai.

Prognozuojant lėtinę ligą po 6 mėnesių, kalprotektinas reikšmingas nebuvo. Taip pat svarbūs buvo ilgesnė artrito trukmė (daugiau 4 sav.), rytinis sustingimas, IL-6 ir ANA. ANA nustatymas jau žinomas kaip blogesnės prognozės faktorius, lemiantis padidėjusio uveito riziką JIA metu [Saurenmann RK, 2007], tačiau nelemiantis ligos aktyvumo [Van Dijkhuizen, 2014].

Logistinės regresinės analizės metu IL-6 išskirtas kaip reikšmingas veiksnys, prognozuojant lėtinę ligą po 6 mėnesių. Nustatėme, kad po 6 mėnesių lėtinę ligą kartu su IL-6 prognozuoja ligos trukmė (4 savaitės), rytinis sustingimas ir nustatyti ANA. Remiantis šio tyrimo logistine regresine analize, 6 mėnesių stebėjimo modelis yra reikšmingas, teisingai prognozuojantis lėtinę ligą kartu esant rytiniam sąnarių sustingimui su ilgesne artrito trukme iki pirmos apžiūros, su nustatytais ANA ir padidėjusia IL-6 koncentracija serume 79,8 % atvejo. Nors IL-6 yra ūminio uždegimo iniciatorius, jis svarbus ir lėtinės ligos vystymuisi.

Šio tyrimo metu pastebėjome, kad daliai ligonių, kuriems ūminėje ligos stadijoje tiek serume, tiek sąnariiniame skystyje nustatytos itin didelės kalprotektino koncentracijos (norma 0,5–3,5 µg/ml), vėliau liga perėjo į lėtinę

formą. Manome, kad itin didelės MRP 8/14 koncentracijos ($>10 \mu\text{g/ml}$) gali rodyti ne tik ūmaus uždegimo didelį aktyvumą, bet ir ūminę lėtinio uždegimo fazę. Atlikę stebėjimo tyrimą, ligoniams, po 1 stebėjimo metų turintiems lėtinį artritą, logistinės regresinės analizės būdu nustatėme reikšmingus veiksnius, prognozuojančius lėtinę ligą: didelis pažeistų sąnarių skaičius (daugiau nei 5), arba poliartritas, rytinio sąnarių sustingimo buvimas ir didelės kalprotektino koncentracijos ($>5,785 \mu\text{g/ml}$). Remiantis šio tyrimo logistinės regresijos analize, šis modelis yra reikšmingas, teisingai prognozuojantis lėtinę ligą, kartu esant poliartritui su rytiniu sąnarių sustingimu ir padidėjusiai kalprotektino koncentracijai serume 73,6 % atvejo.

Naujausioje literatūroje, t.y. pastarųjų kelerių metų straipsniuose, nagrinėjančiuose JIA ligos aktyvumą ir blogą prognozę lemiančius veiksnius, nurodoma, kad poliartritas ir rytinis sąnarių sustingimas ankstyvose vaikų, sergančių artritu, ligos stadijose visuomet yra blogos prognozės požymis [Van Dijkhuizen P, 2014]. Įrodyta, kad pavėluota ligos diagnozė, o tai reiškia – vėliau pradėtas patogenezinis gydymas, lemia ilgesnę aktyvios sąnarių ligos trukmę [Consolaro A, 2009], o ilgai besitęsianti aktyvi liga blogina JIA prognozę. Keičiasi nuomonė apie senesnėje literatūroje dažnai randamus blogos prognozės veiksnius – RF ir pažeistų sąnarių simetriškumą. Skirtingai nei suaugusiųjų RA, šie veiksniai nebesiejami su vaikų, sergančių JIA, sąnarių destruktiniais pakitimais [Van Dijkhuizen P, 2014].

Mūsų tyrimo duomenys papildo kitų autorių tyrimų teiginius, kad poliartritas ir užsitęsęs sąnarių sustingimas blogina JIA prognozę, mūsų atveju – lemia lėtinę ligą. Naujai nustatėme svarbius lėtinės ligos prognostinius veiksnius – dideles kalprotektino ir IL-6 koncentracijas kraujyje, nustatomas ankstyvoje ligos stadijoje.

Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad tiek po 1, tiek po 2 metų ligonių stebėjimo lėtinę ligą prognozuojantys veiksniai išlieka tie patys. Remdamiesi savo nustatytais duomenimis, taip pat patvirtiname, kad didelis gydytojo nustatytas

bendras ligos aktyvumas (PGA) ligos pradžioje yra vienas svarbiausių lėtinės ligos (arba blogos prognozės) prognostinių veiksnių.

Atsižvelgę į visus tyrimų rezultatus, teigiame, kad tokie prognostiškai svarbūs biožymenys kaip padidėjusi kalprotektino koncentracija serume, didelis pažeistų sąnarių skaičius (daugiau nei 5), rytinis sąnarių sustingimas turi būti vertinami pirmaisiais ligos metais, o gauta informacija leis gydytojui reumatologui prognozuoti ligos eigą, agresyvumą, parinkti adekvačią individualų gydymo schemą, taip sustabdyti ligos progresavimą ir sumažinti vaiko neįgalumo riziką.

9. IŠVADOS

1. Ligos aktyvumą geriausiai atspindi gydytojo bendras ligos aktyvumo vertinimas (PGA), kuris reikšmingai koreliavo su ENG ir pažeistų sąnarių skaičiumi. CRB laikytinas mažiau informatyviu ligos aktyvumo rodikliu.
2. Naujas Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas (JAMAR) geriau nei anksčiau taikytas Vaikų sveikatos vertinimo klausimynas (CHAQ) leidžia visapusiškai įvertinti artritu sergančio vaiko būklę ir yra informatyvus nustatant sąnarių ligos aktyvumą.
3. MRP8/14 (kalprotektino) ir IL-6 koncentracijos artritu susirgusių vaikų tiek serume, tiek sinoviniame skystyje reikšmingai didesnės už kontrolinės grupės vaikų ($p < 0,01$). Kalprotektinas ir IL-6 ūminėje ligos stadijoje stipriai koreliuoja su ligos aktyvumo rodikliais (ENG, CRB, sąnarių ligos pobūdžiu (poliartritu), rytiniu sąnarių sustingimu).
4. Didelės kalprotektino ($> 5,785 \mu\text{g/ml}$) ir IL-6 ($> 5,5 \text{ pg/ml}$) koncentracijos ūminėje artrito stadijoje buvo reikšmingi lėtinės sąnarių ligos kriterijai. IL-33 nebuvo reikšmingas lėtinės ligos prognozei.
5. Gydytojo PGA – itin reikšmingas lėtinės ligos prognostinis veiksnys visais stebėjimo periodais, todėl šis rodiklis turi būti vertinamas nuolat.
 - 5.1. Prognostiškai svarbūs biožymenys: padidėjusi IL-6 koncentracija serume, ANA nustatymas, ilgesnė artrito trukmė iki pirmos apžiūros, prognozuoja lėtinę ligą po 6 mėnesių nuo ligos pradžios.
 - 5.2. Prognostiškai svarbūs biožymenys: padidėjusios kalprotektino ir IL-6 koncentracijos serume, didelis pažeistų sąnarių skaičius, rytinis sustingimas prognozuoja lėtinę ligą po 1 metų nuo ligos pradžios.
 - 5.3. Lėtinės ligos prognozė po 1 ir 2 metų nesikeičia.

10. PRAKTINĖS KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduotina kalprotektiną įtraukti į ūminiu artritu susirgusių vaikų tyrimų algoritmą kaip rodiklį, galintį prognozuoti lėtinio artrito riziką. Didelė kalprotektino koncentracija kraujo serume galėtų būti vienas iš rodiklių anksčiau pradėti specifinę terapiją ligą modifikuojančiais ar biologiniais preparatais.
2. Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas yra ir bus plačiai naudojamas tarptautiniuose klinikiniuose tyrimuose (Lietuva - PRINTO narys). Sieksime įteisinti JAMAR spręsti reabilitacinio gydymo, socialinės integracijos reikalingumo, vaiko neįgalumo nustatymo klausimus.
3. Remiantis darbo rezultatais pateiktas projektas SAM - “Vaikų ūminių artritų diagnostikos ir gydymo algoritmas” (V. Panavienė, S. Rusonienė, E. Landzbergytė, 2014)

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiuvėnas V. Klinikinės imunologijos įvadas, 2001;112-126.

Aho K, Ahvonen P, Lassus A, Sievers K, Tiilikainen A. HL-B 27 in reactive arthritis. A study of yersinia arthritis and Reiter's disease. *Arthritis & Rheumatism* 1973; 17(5): 521-526.

Alarcon-Segovia D, Laffon A, Alcocer-Varela J. Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Botticelli. *Arthritis Rheum*, 1983; 26(10):1266-8.

Albani S, Ravelli A, Massa M, De BF, Andree G, Roudier J, Martini A, Carson DA. Immune response to the *Escherichia coli* DNA heat shock protein in juvenile rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity. *J Pediatr*, 1994; 124:561.

Albani S. Infection and molecular mimicry in autoimmune diseases of childhood. *Clin Exp Rheumatol*, 1994; 12 (suppl.10):S35-S41.

Albers HM, Brinkman DM, Kamphuis SS, van Suijlekom-Smit LW, van Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Shoroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002; 46:2708-15.

Amezcu-Guerra LM, Castillo-Martinez D, Bojalil R. The story behind the acute-phase reactants. *J Rheumatol*, 2010; 37(2):469.

Andersson Gare B, Fasth A, Anderson J, Berglund G, Ekstrom H, Eriksson M et al. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis: a population survey. *Ann Rheum Dis*, 1987; 46:277-81.

Anhoven P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheum Scand*, 1969; 15:232-253.

Ansell BM, Bywaters EG, Lawrence JS. Familial aggregation and twin studies in Still's disease. Juvenile chronic polyarthritis. *Rheumatology*, 1969; 2:37-61.

Anthony KK, Bromberg MH, Gil KM, Schanberg LE. Parental Perceptions of Child Vulnerability and Parent Stress as Predictors of Pain and Adjustment in Children With Chronic Arthritis. *Children's Health Care*, 2011; 40:53-69.

Anthony KK, Schanberg LE. Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum. Dis Clin North Am*, 2007; 33:625-660.

Arend WP. The innate immune system in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2001; 44:2224-34.

Arvonen M, et al. Heat shock protein expression is low in intestinal mucosa in juvenile idiopathic arthritis: a defect in immunoregulation? *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2010; 39(3):212-218.

Barton JL, Imboden J, Graf J, Glidden D, Yelin EH, Schillinger D. Patient-Physician Discordance in Assessments of Global Disease Severity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2010; 62(6):857-864.

Behrens EM, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *The Journal of Rheumatology*, 2008;35(2):343-348.

Benjamin M, McGonagle D. Basic concepts of enthesitis biology and immunology. *J Rheumatol (Suppl)*, 2009; 83:12-3.

Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2008; 35(10):2055-61.

Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol M, Munthe E. The leucocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol*, 1991; 20:74-82.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, Dewitt EM 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.

Blyth CC, Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and post-streptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease. *Microbiology*, 2006; 38(2): 152-156.

Boiu S et al. Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatol*, 2012;51;1285-1292.

Boog CJ, De Graeff-Meeder ER, Lucassen MA, Van der Zee R, Voorhorst-Ogink MM, Van Kooten PJ, Geuze HJ, Van Eden W. Two monoclonal antibodies generated against human hsp60 show reactivity with synovial membranes of patients with juvenile chronic arthritis. *J Exp Med*, 1992; 175:1805-1810.

Bowyer S, Roettcher P and the members of the Pediatric Rheumatology Database Research Group. Pediatric Rheumatology Clinic population in the United States: results of a 3 year survey. *J Rheumatol*, 1996; (23): 1968-1974.

Bremell T, Bjelle A, Svedhem A. Rheumatic symptoms following an outbreak of campylobacter enteritis: a five year follow up. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1991; 50:934-8.

Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.* 23(1972): 712-719.

Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009; 23(5):609-24.

Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38(11):1568-1580.

Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002; 28(3):531-60.

Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson P. Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable rheumatic or autoimmune disease. *Pediatr*, 1992, 89:441-444.

Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 282-287.

Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2009; 35:21-44.

Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. *Elsevier Saunders*, 2011.

Cassidy JT. What's in a name? Nomenclature of juvenile arthritis: a North American view. *J Rheumatol*, 1993; 20 Suppl: 4-8.

Cerezo LA, Mann H, Pecha O, Plestilova K, Vencovsky J, Senolt L. Decreases in serum levels of S100A8/A9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2011; 13: R122.

Chen Y et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2009; 11: R39.

Choy T, Bykerk VP, Boire G, Harapui BP, Hitchon C, Thorne C, Keystone EC, Pope JE on behalf of CATCH Investigators. Physician global assessment at 3 months is strongly predictive of remission at 12 months in early rheumatoid arthritis: result from the CATCH cohort. *Rheumatology*, 2014; 53:482-490.

Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26:314-20.

Clemens LE, Albert E, Ansell BM. Sibling pairs affected by chronic arthritis of childhood: evidence for a genetic predisposition. *J Rheumatol*, 1985; 12(1):108-13.

Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*, 2010; 6:477-85.

Consolaro A et al. Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, May 2009; Vol.61, No 5, 15: 658-666.

Consolaro A, Ruperto N, Filocamo G, Lanni S, Braccioloni G, Garrone M, Scala S, Villa L, Silvestri G, Tani D, Zolesi A, Martini A, Ravelli A and for the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Seeking insight into the Epidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis through a multinational collaborative effort: Introduction of the EPOCA study. *Pediatric Rheumatology*, 2012; 10:39.

Day TG, Ramanan AV, Hinks A, Lamb R, Packham J, Wise C et al. Autoinflammatory genes and susceptibility to psoriatic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 58(7):2142-6.

De Benedetti F, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *Clin Invest*. Feb 15, 1997; 99(4): 643–650.

De Graeff-Meeder ER, Van der Zee R, Rijkers GT, Schuurman HJ, Kuis W, Bijlsma JW, Zegers BJ, Van Eden W. Recognition of human 60 kD heat shock protein by mononuclear cells from patients with juvenile chronic arthritis. *Lancet*, 1991; 337:1368-1372.

De Rooy DP, Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, Van der Helm-van Mil AH. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology*, 2011;50:93-100.

De Seny D et al. Monomeric calgranulins measured by SELDI-TOF mass spectrometry and calprotectin measured by ELISA as biomarkers in arthritis. *Clinical Chemistry*, 2008; 54:6 1066-1075.

De Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:589-98.

Buckley CD, et al. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends in Immunology* 2001;22(4):199-204.

Detanico T, Rodrigues L, Sabritto AC, Keisermann M, Bauer ME, Zwickey H, Bonorino C. Mycobacterial heat shock protein 70 induces interleukin-10 production: immunomodulation of synovial cell cytokine profile and dendritic cell maturation. *Clin Exp Immunol*, 2004; 135:336-342.

Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011; 117(14):3720-3732.

Drouin J, Haraoui B. Predictors of Clinical Response and Radiographic Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexate Monotherapy. *J Rheum*; 2010;37(7): 1405-1410.

Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and Classification in Chronic Childhood arthritis. Time to change? *Arthritis & Rheumatism*, 2005; 52(2):382-385.

Edwards RR, Bingham CO, Bathon J, Haythornthwaite JA. Catastrophizing and Pain in Arthritis, Fibromyalgia and Other Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatism*, 2006; 55(2):325-332.

Ehrchen JM, Sunderkotter 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; 86:557-566.

European League Against Rheumatism, EULAR, Bulletin No4: nomenclature and classification of arthritis in children. National AG, Basel, 1977.

Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis: A cohort study of 683 consecutive cases with mean 10 years follow up. *J Rheumatol*, 2003; 30:579-84.

Fayers P, Machin D. Quality of life – The Assessment, Analysis and Interpretation of patient-reported outcomes. *Second Edition, Wiley, 2007.*

Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Magnani A, Bozzola E, Buoncompagni A, Martini A and Ravelli A. Course of Joint disease in patient with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2005; 32(9): 1805-1810.

Fernandez-Fernandez MR, Veprintsev DB and Fersht AR. Proteins of the S100 family regulate the oligomerization of p53 tumor suppressor. 2005; www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0501459102.

Filocamo G et al. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol*, 2011; 38(5):938-53.

Fink CW. A proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritis of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22:1566–9 .

Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol*, 1998; 25(2):366-75.

Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(11):3573-82.

Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol*, 2003; 30(2):386-93.

Flato B, Mackie SL and Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology*, 2004; 43:949-954.

Foell D et al. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 206-208.

Foell D *et al.* Monitoring Neutrophil Activation in Juvenile Rheumatoid Arthritis By S100A12 Serum Concentrations. *Arthritis & Rheumatism*, April 2004; Vol.50, No 4: 1286-1295.

Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clinica Chimica Acta*, 2004; 344: 37-51.

Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 Proteins in Arthritis and Autoimmune Disease. *Arthritis and Rheumatism*, 2004; 12: 3762-3771.

Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of Leucocyte Biology*, 2007; 81.

Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: A quality of life study. *Arthritis & Rheumatism* ,March 2003;48(3):767–775.

Franssila R, Hedman K. Viral causes of arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006; 20(6): 1139-1157.

Fraser A, Moore M, Jongbloed S et al. Elevated soluble ST2 and cytokine levels in synovial fluids of patients with inflammatory synovitis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65:A10.

Fritzier MJ. The antinuclear antibody test: last or lasting gasp? *Arthritis Rheum*, 2011; 63(1):19-22.

Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, Harms A, Sorg S, Roth J. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful

markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum*, 2000; 43: 628-637.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999; 340:448-454.

Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 2006; 8(Suppl 2): S3.

Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JP, Kirsch-Volders M et al. STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology-Molecular Epidemiology (STROBE-ME): An Extension of the STROBE Statement. *PLoS Med*, 2011; 8(10):e1001117.

Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 58:1505-15.

Geerdink LM, Prince FHM, Looman CWN, et al. Development of a digital Childhood Health Assessment Questionnaire for systematic monitoring of disease activity in daily practice. *Rheumatology* (2009) 48 (8): 958-963.

Gewanter HL, Roghmann KJ, Baum J. The prevalence of juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*, 1983; 26:599-603.

Giannini E, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*; 1997,40(7): 1202–1209.

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*, 1997; 40:1202-1209.

Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol*, 2008; 26(3):492-7.

- Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health*, 2005; 41(1-2):59-62.
- Gonzalez B, Larranaga C, Leon O, Diaz P, Miranda M, Barria M et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2007; 34(6):1336-40.
- Goyette J, Geszy CL. Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function. *Amino Acids*, 2011; 41: 821-842.
- Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1993; 22(5): 319-334.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2005; 6(11):1045-1056.
- Guell C. Painful Childhood: Children Living with Juvenile Arthritis. *Qual Health Res*, 2007; 17:884.
- Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Jobdeslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000; 43:1858-65.
- Gupta RK. Reactive Arthritis in Children. *JK Science*, 2007;9(3):109-110.
- Haffejee IE, Raga J, Coovadia HM. Juvenile chronic arthritis in black and Indian South African children. *S Afr Med J*, 1984; 65:510-4.
- Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestation of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*, 2010;53(11):921-930.
- Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006; 20:419-33.
- Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2010; 39:310-7.

- Haraldsen G, Balogh J, Poolheimer J, Sponheim J, Kuchler AM. Interleukin-33-cytokine of dual function or novel alarmin? *Trends Immunol*, 2009; 30: 227-33.
- Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med*, 2013; 31(1): 137-44.
- Haverman L, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: Results from a web-based survey. *Arthritis Care & Research*. May 2012;64(5): 694–703.
- Herrlinger JD, Asmussen JU. Long term prognosis in yersinia arthritis: clinical and serological findings. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1992; 51:1332-4.
- Hinks A, Eyre S, Ke X, Barton A, Martin P, Flynn E et al. Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69(6):1049-53.
- Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, Barton A et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2011; 13(1):R12.
- Hofer M, Southwood TS. Classification of childhood arthritis. *Best Practise & Research Clinical Rheumatology*, 2002; Vol.16, No3:379-396.
- Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(11):3573-82.
- Hollenbach JA, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA Class I and Class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis & Rheumatism*, 2010;62(6): 1781-1791.

Hong YS et al. Measurement of Interleukin-33 (IL-33) and IL-33 Receptors (sST2 and ST2L) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean MedSci*, 2011 Sep;26(9):1132-1139.

Hongnga L, Wonyoung K, Juyang K, Hong CR, Byyungsuk K. *Frontiers in Immunology*. May 2013; Volume 4, Article 104.

Hoogkamp-Korstanje JA, Stolk-Engelaar. *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis*, 1995; (14):771-775.

Hsu K et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2009; 8(4): 290-305.

<http://www.myetymology.com/greek/arhron.html>.

Hu F et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Interleukin 33 Form a Regulatory Circuit to Perpetuate the Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Plos one*, August 2013; Volume 8, Issue 8.

Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, Gardner-Medwin J, Wedderburn LR, Chieng A, Davidson J, Thomson W. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology*, 2010; 49:116-122.

Ikiz AO, Unsal E, Kirkim G, Erdag TK, Guneri EA. Hearing loss and middle ear involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2007; 71: 1079-1085.

Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol*, 2005; 34(3):664-71.

Jezequel C, Prigent JY, Loiseau-Corvez et al. Reactive arthritis caused by *Yersinia* in children. Report of 4 cases. *Ann Pediatr*, 1991; 38:318-322.

Kaieda et al. Interleukin-33 Promotes Mast Cells for Activation by IgG Immune Complexes. *PloSONE* 72012(10):e47252.

Kakkar R, Hei H, Dobner S and Lee RT. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem*, 2012; 287:6941-6948.

Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70(3):508-11.

Kalliomäki GT, Leino R. Follow-up Studies of Joint Complications in Yersiniosis. *Acta Medica Scandinavica*, 1979; Volume 205, Issue 1-6, 521–525.

Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*, 2003, 24: 25-29.

Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2011; 7:33-42.

Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, 2010; 140(6):784-90.

Khan NA, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care & Research* February 2012; 64(2):206–214.

Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP. Reactive Arthritis: a Review. *Journal of Adolescent Health*, 2009; 44(4): 309-315.

Kinne RW, Brauer R, Stuhlmuller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2000; 2:189-202.

Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International Immunology*, 2010; 1-6.

Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of pleiotropic cytokine. *Arthritis Research & Therapy*, 2006; 8(Suppl 2):S2.

Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69(12):2062-6.

Klepper SE. Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK). *Arthritis Care & Research* November 2011;63(s11):S371–S382.

Klippel JH. Primer on the Rheumatic Diseases. *Springer*, 2008.

Koffeman EC, Prakken B, Albani S. Recent developments in immunomodulatory peptides in juvenile rheumatic diseases: from trigger to dimmer? *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17:600-605.

Ku D, Jiang HR, Li Y, Pushparaj PN, Kurowska-Stolarska M, Leung BP, Mu R, Tay HK, McKenzie AN, McInnes IB, Melendez AJ, Liew FY. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol*, 2010; 184:2620-6.

Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children. A prospective study. *Arthritis Rheum*, 1986; 29(10):1232-1238.

Kurowska-Stolarska M. Interleukin-33: a novel mediator with a role in distinct disease pathologies. *Journal of Internal Medicine*, 2010; 269:29-35.

Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 α , IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters. *Clinical Rheumatology* 1998; 17(4): 288-292.

Laiho K, Savolainen A, Kautiainen H, Kekki P, Kauppi M. The cervical spine in juvenile chronic arthritis. *Spine J*, 2002; 2:89-94.

Lal SD, et al. Agreement between Proxy and Adolescent Assessment of Disability, Pain, and Well-Being in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Pediatrics*, 2011; 158(2): 307-312.

Le H, Kim W, Kim J, Cho HR and Kwon B. Interleukin-33: a mediator of inflammatory targeting hematopoietic stem and progenitor cells and their progenies. *Front Immunol* 2013, 4:104.

Lee AT, Hall RG, Pile KD. Reactive joint symptoms following an outbreak of *Salmonella typhimurium* phage type 135a. *J Rheumatol*, 2005; (32):524-527.

Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2005; 34(4):251-259.

Levine MJ, McGuire KJ, McGowan KL, Flynn JM. Assessment of the characteristics of C-reactive protein for septic arthritis in children. *J Pediatric Orthop*, 2003; 23:373-377.

Levinson JE, Wallace CA. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin N Am*, 1991; 17:891-905.

Lewit-Bentley A, Rety S. EF-hand calcium-binding proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 2000; 10: 637-643.

Liang TC, Hsu CT, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2005; 24:388-393.

Lindholm H, Visakorpi R. Late complications after a *Yersinia enterocolitica* epidemic: a follow up study. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1991; 50:694-6.

Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*, 2006; 8(Suppl): S4.

Lunderius-Andersson C, Enoksson M, Nilsson G. Mast cells respond to cell injury through the recognition of IL-33. *Frontier Immunol*, 2012; 3: 82.

Luthi AU, Cullen SP, Mcneela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, Brumatti G, Taylor RC, Kersse K, Vandenabeele P, Lavelle EC, Martin S.

Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*, 2009; 31: 84-98.

Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular or polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2009; 5:616-625.

Magnani A, et al. Achievement of a State of Inactive Disease at Least Once in the First 5 Years predicts better Outcome of Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2009, Mar;36(3):628-34.

Malleon PN, Fung MY, Rosenberg AM, for the Canadian Pediatric Rheumatology Association. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol*, 1996; (23): 1981-1987.

Malleon PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children – When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatric Rheumatology*, 2010; 8:27.

Malleon PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child*, 1997; 77:299-304.

Manitz MP, Horst B, Seeliger S, Strey A, Skryabin BV, Gunzer M et al. Loss of S100A9 (MRP14) results in reduced interleukin-8-induced CD11b surface expression, a polarized microfilament system, and diminished responsiveness to chemoattractants in vitro. *Mol Cell Biol*, 2003; 23:1034-43.

Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of Juvenile Chronic Arthritis in a Population of 12-Year-Old Children in Urban Australia. *PEDIATRICS* 1996; Vol. 98 No.1 July1, pp. 84 -90.

Marcin Nowotny et al. Calcium-regulated Interaction of Sgt1 with S100A6 (Calcyclin) and other S100 Proteins. *The journal of biological chemistry*, 2003; 29: 26923-26928.

- Marsal L, Winblad S, Wollheim FA. Yersinia enterocolitica arthritis in southern Sweden: a four-year follow-up study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Jul 11, 1981; 283(6284): 101–103.
- Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69(7):1260-3.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71:1437-1439.
- Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 2012; 12(1): 56-59.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*, 2009; 27:621-68.
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*, 1994; 12:991-1045.
- McErlane F, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1983-1988.
- McMurray RW, Allen SH, Pepmueller PH, Keisler D, Cassidy JT. Elevated serum prolactin levels in children with juvenile rheumatoid arthritis and antinuclear antibody seropositivity. *J Rheumatol*, 1995; 22(8):1577-80.
- Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol*, 2011; 8(3):226-36.
- Melis L, Elewaut D. Progress in spondylarthritis. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: which cells drive disease? *Arthritis Res Ther*, 2009; 11(3):233.
- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69(8):1420-2.

Mielants H et al. A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. *The Journal of Rheumatology* 1993, 20(8):1353-1358.

Miller LM, Cassidy TJ. Postinfectious Arthritis and Related Conditions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson. Textbook of pediatrics. 17th edition: Philadelphia, WB Saunders, 2004; 809-10.

Minden K, Kiessling U, Listing J et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol*, 2000; 27:2256-63.

Mirchandani AS, Salmond RJ, Liew FY. Interleukin-33 and the function of innate lymphoid cells. *Trends Immunol*, 2012; 33: 389-396.

Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in Northern Norway: a ten year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*, 1998;16:99-101.

Mondal R. Reactive arthritis. *The Child and Newborn*, 2006; 10:119-22.

Moorthy LN et al. Poststreptococcal Reactive Arthritis in Children: A Retrospective Study. *CLIN PEDIATR*, March 2009; Vol. 48, No 2: 174-182.

Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis & Rheumatism*, 1997; 40(11):1962-1966.

Moulin D, Donze O, Talabot-Ayer D, Mezin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of proinflammatory mediators by mast cells. *Cytokine*, 2007; 40:216-25.

Mu R, Huang HQ, Li YH, Li C, Ye H, Li ZG. Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2010; 37:2006-13.

Munro J, Singh-Grewal D. Juvenile Idiopathic Arthritis and Pain – More than Simple Nociception. *The Journal of Rheumatology*, 2013; 40: 1037-1039.

Murphy GEJ, Xu D, Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 33 in human immunopathology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:i43-i47.

Murray KJ, Moroldo MB, Donnely P et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum*, 1999; 43:1843-1853.

Muzaffer MA, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *The journal of Rheumatology*, 2002;29(5):1071-1078.

Naka et al. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*, 2002; 4(Suppl 3):S233-S242.

Neogi T, Felson DT. Composite Versus Individual Measures of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* February 2008 35(2):185-187.

Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Preshaw PM, Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology*, 2010;130: 172-180.

Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2010; 87(4):483-487.

Nossent H, Rekvig OP. Antinuclear antibody screening in this new millennium: farewell to the microscope? *Scand J Rheumatol*, 2001; 30(3):123-6.

Oen K, Petty RE and Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile idiopathic arthritis in girls. *J Rheumatol*, 1982;9:916-20.

Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002; 16: 347-60.

Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum* 26,1996; 575-591.

Ohshima S, et al. Interleukin 6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. *PNAS* 1998; 95(14): 8222-8226.

Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: The Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Care & Research*, 2007; 57(1): 35-43.

Osborn TG, Patel NJ, Moore TI, Zuckner J. Use of the HEp-2 cell substrate in the detection of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1984; 27(11):1286-9.

Ostensen M. Problems related to pregnancy in patients with juvenile chronic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.*, 1997; 64(10 Suppl):196S-7S.

Ou LS, See LC, Wu CJ, Kao CC, Lin YL, Huang JL. Association between Serum Inflammatory Cytokines and Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rheumatol*, 2002; 21:52-56.

Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology*, 2002; 41:1440-3.

Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, Finckh A, Smith DE, Gabay C. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009; 60:738-49.

Palmer G, Moulin D, Donzé O, Talabot-Ayer D, Gabay C. IL-33: a novel cytokine with proinflammatory properties. *Arthritis Research & Therapy*; 2007;9(Suppl 3):P9.

Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*, 2005; 201: 1479-1486.

Peake NJ, Khawaja K, Myers A, Nowell MA, Jones SA, Rowan AD, Cawston TE and Foster HE. Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaves soluble interleukin-6 receptor. *Rheumatology*, 2006; 45:1485-1489.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003; 111(12):1805-12.

Perera Ch, McNeil HP, Geczy CL. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunology and Cell Biology*, 2010; 88: 41-49.

Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. Durban, 1997. *J Rheumatol*;25:1991-4.

Petty RE. 1 Classification of childhood arthritis: a work in progress. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 1998; 12(2): 181-190.

Petty RE. Growing Pains: The ILAR Classification of Juvenile Idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, May 2001;28(5):927-8.

Pietzch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Amino Acids* 2009;36 (3): 381-389.

Pletzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Amino Acids*, 2009; 36: 381-389.

Prahalad S, Thompson SD, Conneely KN, Jiang Y, Leong T, Prozonic J et al. Hierarchy of risk of childhood onset rheumatoid arthritis conferred by HLADRB1 alleles encoding the shared epitope. *Arthritis Rheum*, 2011; Sep 27. doi: 10.1002/art.33376(Epub ahead of print).

Prahalad S, Zeff AS, Pimentel R, Clifford B, McNally B, Mineau GP et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010;62(8):2525-9.

Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2011; 377(9783):2138-49.

Prakken B, Kuis W, Van Eden W et al. Heat shock proteins in juvenile idiopathic arthritis: keys for understanding remitting arthritis and candidate antigens for immune therapy. *Curr Rheumatol*, 2002; 4:466-473.

Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009; 23(5):599-608.

Prieur AM et al. Specific interleukin 1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. *The Lancet* 1987; 28 November, Pages 1240–1242.

Prieur AM. Chronic arthritis in children. *Curr Opin Rheumatol*, September 1994;6(5):513-7.

Putto A, Meurman O, Ruuskanen O. C-reactive proteins in viral and bacterial infections. *Pediatric Research*, 1985; (19): 1103-1106.

Pyne L, Bykerk VP, Boire G et al. Increasing treatment in early rheumatoid arthritis (ERA) is not determined by the DAS but by Physician Global Assessment: result from the CATCH study. *J Rheumatol*, 2012;39:2081-7.

Rashid T, Ebringer A. Autoimmunity in Rheumatic Diseases is Induced by Microbial Infectious via Crossreactivity or Molecular Mimicry. *Autoimmune Diseases*, 2012; Article ID 539282, 9 pages.

Ravelli A et al. Antinuclear Antibody-Positive Patients Should Be Grouped as a Separate Category in the Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2011; 63(1):267-275.

Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, Viola S, Martini A. Patients with Antinuclear Antibody Positive Juvenile idiopathic arthritis constitute a homogenous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis & Rheumatism*, 2005; 52(3):826-832.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369(9563):767-78.

Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24 (Suppl.43):S105-S110.

Reiff A, Haubruck H, Amos MD. Evaluation of a recombinant antigen enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) in the diagnostics of antinuclear antibodies (ANA) in children with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol*, 2002; 21(2):103-7.

Rider LG, Feldman BM, Perez MD et al. Development of Validated Disease Activity and Damage Indices for the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis & Rheumatism*, 1997; 40(11):1976-1983.

Riise ØR, Handeland S, Cvancarova M, Wathne KO, Nakstad B, Abrahamsen TG, Kirkhus E, Flatø B. Incidence and Characteristics of Arthritis in Norwegian Children: A Population-Based Study. *Pediatrics*, 2008; 121(2):299-306.

Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 2009; 21:386-90.

Rosell M, et al. Dietary Fish and Fish Oil and the Risk of Rheumatoid Arthritis. *Epidemiology* 2009; 20(6): 896-901.

Rossum MA, Hoppenreijns EP 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):204-12.

Roth J, Burwinkel F, Van den Bos C, Goebeler M, Vollmer E, Sorg C. MRP8 and MRP14, S-100-like proteins associated with myeloid differentiation, are translocated to plasma membrane and intermediate filaments in a calcium-dependent manner. *Blood*, 1993; 82:1875-83.

Rudwaleit M, Richter S, Braun J et al. Low incidence of reactive arthritis in children following a salmonella outbreak. *Ann Rheum Dis*, 2001; (60): 1055-1057.

Rugtveit J, Fagerhol MK et al. Age-Dependent Variations in Fecal Calprotectin Concentrations in Children. *Journal of Pediatrics Gastroenterology & Nutrition*, 2002;34(3):323.

Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Outcomes. 1 stage *J Rheumatol*, 1997; 24:945-951.

Ruperto N, Martini A. Networking in paediatrics: the example of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Arch Dis Child*, 2011; 96(6):596-601.

Ruperto N, Ravelli A, Levinson JE et al. Longterm health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Early predictors of outcome. *J Rheumatol*, 1997; 24: 952-958.

Ryan GB, Majno G. Acute inflammation. *Am J Pathol*,1977, 86: 185-274.

Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J*, 1998;91(3):220-5.

Sasai M, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(8): 1635-1645.

Saurenmann RK, Levin AV, Fieldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*, 2007; 56:647-57.

Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R and Silverman ED. Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in a Multiethnic Cohort. *Arthritis & Rheumatism*, 2007; 56(6):1974-1984.

Schaller JG. The history of pediatric rheumatology. *Pediatric Research*, 2005; 58(5):997-1007.

Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM, Maurin EC. Daily pain symptoms in children with polyarticular arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003; 48:1390-1397.

Schiellerup P, Krogfelt KA, Loch H. A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA-B27. *Journal of Rheumatology*, 2008; 35:480-7.

Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 2005; 23:479-90.

Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J Rheumatol*, 1997; 24:1826-9.

Siamopoulou-Mavridou A, Asimakopoulos D, Mavridis A, Skevas A, Moutsopoulos HM. Middle ear function in patients with juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1990; 49:620-3.

Singh G, Athrey AB, Fries IF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1994; 37:1761-9.

Singhal R, et al. The use of CRP within a clinical prediction algorithm for the differentiation of septic arthritis and transient synovitis in children. *J Bone Joint Surg Br* November 2011 vol. 93-B no. 11 1556-1561.

Southwood TR, Malleson PN. Antinuclear antibodies and juvenile chronic arthritis (JCA): search for a specific autoantibody associated with JCA. *Ann Rheum Dis*, 1991; 50(9):595-8.

Southwood TR, Woo P. Childhood arthritis: the name game. *Br J Rheumatol*, 1993; 32:421-3.

Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JCT and Xavier RM. Growth Velocity and Interleukin-6 concentrations in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2009; 35(11):2265-2271.

Stinson JN, Luca NJ, Jibb LA. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Pain Res Manag*, 2012; 17: 391-6.

Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*, 2010; 5(6):463-46.

Sunahori K et al. The S100A8/A9 heterodimer amplifies proinflammatory cytokine production by macrophages via activation of nuclear factor kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2006; 8:R69.

Symmons DPM, Jones M, Osborne J et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*, 1996; (23): 1975-1980.

Szer IS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR. Arthritis in Children & Adolescents. Juvenile idiopathic arthritis. *Oxford University Press*, 2006.

Taccetti G, Trapani S, Ermini M et al. Reactive arthritis triggered by *Yersinia enterocolitica*: a review of 18 pediatric cases. *Clin Exp Rheumatol*, 1994; (12): 681-684.

Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT. The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Annals of Clinical Biochemistry*, 1992; 29 (Pt 2):123-131.

Thomson W, Barrett R, Donn R et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 2002; 41:1183-1189.

Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics – what’s new? What’s next? *Arthritis Res.*, 2002; 4(5):302-6.

Thomson GT, DeRubeis DA, Hodge MA, Rajanayagam C, Inman RD. Post-Salmonella reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. *Am J Med* 1995; 98:13-21.

Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infectious with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2008; 67:1689-96.

Townes JM. Reactive arthritis after enteric infectious in the United States: the problem of definition. *Clinical and Infectious Diseases*, 2010; 50:247-54.

Uçkay I, Ferry T, Stern R, Ambrosioni J et al. Use of serum antistreptolysin O titers in the microbial diagnosis of orthopedic infectious. *International Journal of Infectious Diseases*, 2009; 13: 421-424.

Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics*, 1994; 93:59-62.

Van der Berg WB. Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2001; 30(5 suppl 2):7-16.

Van Dijkhuizen P, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum Dis* 2014, 24 June (published online)

Van Eden W, Van der ZR, Paul GP et al. Do heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammatory diseases? *Immunol Today*, 1998; 19:303-7.

Van Hulst LT, Kievit W, Van Bommel R et al. Rheumatoid arthritis patients and rheumatologists approach the decision to escalate care differently: result of a maximum difference scaling experiment. *Arthritis Care Res*, 2011; 63:1407-14.

Vassilopoulos D, Calabrese L. Virally associated arthritis 2008: Clinical, epidemiologic, and pathophysiologic consideration. *Arthritis Res Ther*, 2008; 10: 215-22.

Vercoulen Y, Teijlingen NH, Kleer IM, Kamphuis S, Albani S, Prakken BJ. Heat shock protein 60 reactive T cells in juvenile idiopathic arthritis: what is new? *Arthritis Research & Therapy*, 2009; 11:231.

Wallace C et al. Preliminary criteria for clinical remission for selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2004; 31:2290-4.

Wallace C, Ruperto N, Gianini EH with CARRA, PRINTO and PRCSG. Preliminary Criteria for Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatology*, 2004; 31:2290-4.

Wehrens EJ, Mijnheer G, Duurland CL, Klein M, Meerding J, et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood*, 2011; 118(13):3538-48.

Weiss JE and Ilowite NT. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2007; 33(3): 441-470.

WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 1993. Retrieved from <http://www.inchem.org/documentets/ehc/ehc/ehc155.htm>.

Wittkowski H et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset Juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 12: 3924-3931.

Wolfe F, Hawley DJ. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroQol. *Rheumatology* (1997) 36 (7): 786-793.

Woo P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptors blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Research & Therapy* 2005,7:1281-1288.

Woo P, Laxer RM, Sherry DD. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*, 2007.

Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009; 384:105-9.

Wu CTC, Ou LS, Yeh KW, Lee WI, Huang JL. Serum heat shock protein 60 can predict remission of flare-up in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2011; 30:959-965.

Wu N, Davidson JM. Migration inhibitory factor-related protein (MRP)8 and MRP14 are differentially expressed in free-electron laser and scalpel incisions. *Wound Repair and Regeneration* June 2004; 12(3): 327–336.

Wulffraat N 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; 62: 236-241.

Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*. Jan 15, 1998; 101(2): 311–320.

Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull*, 2003; 26:753-60.

Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clinics of Laboratory Medicine*, 1993; 13(4): 787-800.

Zreiqat H et al. S100A8 and S100A9 in experimental osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2010; 12:R16.

12. DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

Straipsniai disertacijos tema:

- Rusonienė, V. Panavienė. S100 baltymai ir jų reikšmė uždegiminiams artritams. Sveikatos Mokslai, 2012;22(6):194-199.
- Naujas Jaunatvinio idiopatinio artrito klinikinė būklės įvertinimas: Jaunatvinio artrito įvairiapusio vertinimo klausimynas, „Reumatologijos seminarai“, 2012.
- S. Rusonienė, V. Panaviene, M. Jakutovic, A. Eidukaite. Proinflammatory S100 proteins as clinical markers of juvenile idiopathic arthritis. Acta Medica Lituanica, 2014;3.
- S. Rusonienė, V. Panaviene. Can routine clinical and laboratory data predict JIA diagnosis and disease course in acute arthritis? Pediatric Rheumatology 2013, 11(Suppl 2):P117
- S. Rusonienė, V. Panaviene, A. Eidukaite, M. Jakutovic. Prognostic factors for chronic arthritis in children with acute joint swelling. Pediatric Rheumatology 2014, 12 (Suppl 1):P51.

Žodiniai pranešimai

- „Proinflammatory S100 proteins as clinical markers of juvenile idiopathic arthritis“ tarptautinėje konferencijoje „Evolutionary medicine: perspectives in understanding health and disease“. Vilnius, 2014.
- “Naujas žvilgnis į jaunatvinio idiopatinio artrito klinikinės būklės įvertinimą”. Lietuvos pediatrų draugijos metinė konferencija, 2014 Kaunas .
- „Vaikų artritų ankstyvųjų biožymenų diagnostinių ir prognostinių galimybių vertinimas“. Lietuvos pediatrų draugijos metinė konferencija, 2014 Kaunas .

Stendiniai pranešimai tarptautinėse konferencijose:

- S. Rusoniene, V. Panavienė. A follow-up study of patients with early arthritis. Baltijos šalių pediatrijos kongresas, Vilnius, 2011.
- S. Rusoniene, V. Panaviene „Can routine clinical and laboratory data predict JIA diagnosis and disease course in acute arthritis?“ Europos Vaikų Reumatologų bendrijos kasmetinis kongresas, Lublijana, Slovėnija, 2013.
- S. Rusoniene, V. Panaviene, A. Eidukaite, M. Jakutovic. Prognostic factors for chronic arthritis in children with acute joint swelling. Europos Vaikų Reumatologų bendrijos kasmetinis kongresas, Belgradas, Serbija, 2014.

13. PRIEDAI



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810. M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700.faks.2398705.El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2012-01-11 Nr.158200-01-444-125

Tyrimo pavadinimas:

Lietuvos vaikų ankstyvųjų artritų biožymenų diagnostinių ir prognostinių galimybių vertinimai

Protokolo Nr.: 2

Versija: 1

Data: 2012-01-06

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma tėvams ir globėjams (lietuvių kalba):

Versija: 2

Data: 2012-01-06

Anketos:

Ankstyvųjų artritų įvertinimo anketa

Versija: 2

Data: 2012-01-06

Vaiko sveikatos įvertinimo klausimynas (CHAQ)

Versija: 2

Data: 2012-01-06

Pagrindiniai tyrėjai: V.Panavienė, S.Rusonienė

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: VŠĮ Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės (VUL) Santariškių klinikų filialas

Įstaigos adresas: Santariškių g. 7, LT-08406, Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/01), vykusio 2012 m. sausio 10 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė odontologija	ne
9	Ugnė Sakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

ŪMINIŲ ARTRITŲ ĮVERTINIMO ANKETA

Su anketa supažindinęs gydytojas:			
Į anketos klausimus atsako: mama, tėtis, pacientas, kitas (.....			DATA
PACIENTO ASMENINĖ INFORMACIJA			
PIN			
Lytis		MOT <input type="checkbox"/> VYR <input type="checkbox"/>	
Ūgis		Svoris	
Tautybė			
Gimimo data		Amžius(metais)	
KLINIKINIAI SIMPTOMAI			
1. Kada atsirado pirmieji simptomai (m., mėn., diena) ?			
Pirmas vizitas pas gydytoją (data, specialybė)			
Pirmas vizitas pas vaikų reumatologą (metai, mėn., diena)			
Paskirti vaistai		Data	
2. Pažymėkite pirmuosius ligos simptomus (TAIP/NE). Jei atsakėte „TAIP“, parašykite datą, kada atsirado?			
Rytinis sąnarių sustingimas			
Rytinio sąnarių sustingimo trukmė (min)			
Sąnarių: skausmas, patinimas, funkcijos sutrikimas (tinkamą pabraukite)			
Pirmieji pažeisti sąnariai			
Pažeistų sąnarių skaičius			
Naktinis nugaros skausmas			
Odos bėrimai			
Karščiavimas			
Ūmūs katariniai reiškiniai			
Angina			
Akių uždegiminės ligos			
Viduriavimas			
Urogenitalinės sistemos pažeidimas			
Opelės burnoje			
Bendras silpnumas, plaukų slinkimas, jautrumas saulės šviesai			
Kiti požymiai			
3. Kokia pirmoji diagnozė?			
4. Ar sirgęs vėjaraupiais (ar kita herpes infekcija)			
ŠEIMOS ANAMNEZĖ			
(ar šeimoje, giminėje sirgo kas nors minėtomis ligomis, jei „TAIP“, tai koks ryšys su sergančiuoju?)			
Reumatoidinis artritas			
Ankilozinis spondiloartritas			
Psoriazė			

Sisteminė raudonaji vilkligė		
Krono liga		
Opinis kolitas		
Reaktyvus artritas		
Jaunatvinis idiopatinis artritas		
Kitos reumatinės ligos		
Buvusi trauma		
DUOMENYS APIE VAIKĄ		
5. Ar lanko darželį arba mokyklą?		
6. Ar užsiima profesionaliu sportu?		Kokiu?

SĄNARIŲ TYRIMAS

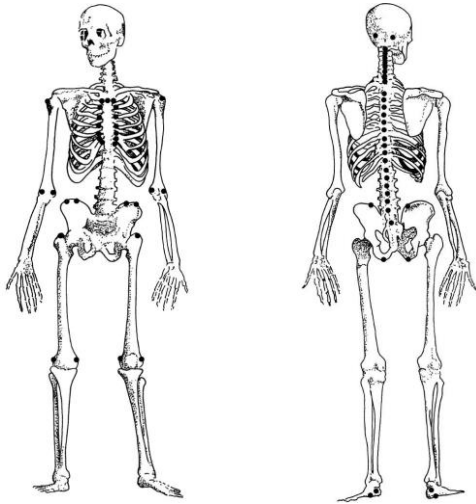
Pažymėti kvadratu "X", jei t.t. simptomas yra:

	Pat.	Sk.	RJ	SĄNARIAI	Pat.	Sk.	RJ	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Apatinio žandikaulio		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Krūtink-raktikaulio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		Acromioclavicularis		<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Petis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Alkūnė	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Riešas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	K
E		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A
Š		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I
I		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	R
N		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ė
Ė		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klubas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kelias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	P
P		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Čiurna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	U
U		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Čiurnos vidurio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	S
S		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Subtaliariniai sąn.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ė
Ė		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kojos pirštas I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kojos pirštas II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kojos pirštas III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kojos pirštas IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kojos pirštas V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stuburo kaklinė dalis				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stuburo krūtininė dalis				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stuburo juosmeninė dalis				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sakroileiniai sąn.				

Sutrumpinimų paaiškinimai: **Pat.** – patinimas, **Sk.** – skausmas judesių metu ir/ar palpuojant, **RJ.** – riboti judesiai.

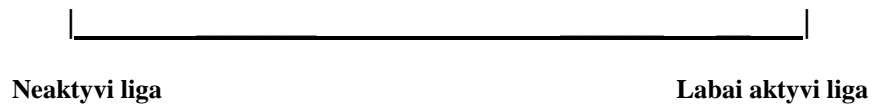
Rytinis sąnarių sustingimas: nėra , yra . Jei yra, trukmė

SKAUSMINGŲ ENTEZIŲ ĮVERTINIMAS



Sutinusių sąnarių skaičius
Skausmingų sąnarių skaičius
ENG (mm/val) arba CRB (mg/l)
Paciento VAS (0-100 mm)

GYDYTOJO BENDRAS LIGOS AKTYVUMO ĮVERTINIMAS (VAS)



ATLIKTI TYRIMAI		
Leukocitai (10 ⁹ /l)		Data:
Hb (g/l)		Data:
CRB (mg/l)		Data:
ENG (mm/val)		Data:
Reumatoidinis faktorius (RF) (3 mėn. intervalu)	<input type="checkbox"/> teigiamas <input type="checkbox"/> neigiamas <input type="checkbox"/> teigiamas <input type="checkbox"/> neigiamas	1-o tyrimo data: 2-o tyrimo data:
Antinukleariniai Ak (ANA)	<input type="checkbox"/> teigiamas <input type="checkbox"/> neigiamas (titras: _____)	Data:
HLA B27	<input type="checkbox"/> teigiamas <input type="checkbox"/> neigiamas	Data:
Kiti imunologiniai tyrimai:		Data:
ASO		Data:
Tyrimai dėl infekcijų:		Data:
		Data:
		Data:
		Data:

MRP 8/14 _____ Data: _____

Kiti žymenys: _____ Data: _____

Atliktos skaitmeninės rentgenogramos:

1. _____ Data: _____

2. _____ Data: _____

3. _____

PIRMINĖ DIAGNOZĖ: _____

PASKIRTAS GYDYMAS: _____

ATLIKTOS SĄNARIŲ PUNKCIJOS: _____

Data: _____

APKLAUSA KARTOTINIO VIZITO METU (po 6 mėn.)

DATA:

**VARTOJAMI
VAISTAI:**

**KOKIOM LIGOM SIRGO PO PRAEITO
VIZITO:**

SUTINĘ

SĄNARIAI: _____

SKAUSMINGI

SĄNARIAI: _____

RYTINIS SĄNARIŲ SUSTINGIMAS: _____,

TRUKMĖ; _____ **ENG:** _____ **CRB:** _____

NAUJI

SIMPTOMAI: _____

CHAQ: _____

SKAITMENINĖS RENTGENOGRAMOS: _____

SKAUSMINGŲ ENTEZIŲ ĮVERTINIMAS

DIAGNOZĖ: _____

APKLAUSA KARTOTINIO VIZITO METU (po 1 metų.)

DATA:

VARTOJAMI

VAISTAI: _____

KOKIOM LIGOM SIRGO PO PRAEITO

VIZITO: _____

SUTINĘ

SĄNARIAI: _____

SKAUSMINGI

SĄNARIAI: _____

RYTINIS SĄNARIŲ SUSTINGIMAS: _____,

TRUKMĖ; _____ **ENG:** _____ **CRB:** _____

NAUJI

SIMPTOMAI: _____

CHAQ: _____

SKAITMENINĖS RENTGENOGRAMOS: _____

SKAUSMINGŲ ENTEZIŲ ĮVERTINIMAS

DIAGNOZĖ: _____

1

JAUNATVINIO ARTRITO ĮVAIRIAPUSIO VERTINIMO KLAUSIMYNAS**Vertimas į lietuvių kalbą****Vaiko versija**

- 3 **Paciento vardas ir pavardė (arba inicialai):** _____ **Data:** _____
- 4 Šio klausimyno tikslas – gauti kuo tikslesnę informaciją apie dabartinę tavo ligos būklę.
- 5 Tavo atsakymai padės mums geriau atlikti klinikinį ištyrimą.
- 6 Prašau įdėmiai perskaityk žemiau pateiktus klausimus ir pasirink atsakymus, kurie tiksliausiai apibūdina tavo būklę.
- 7 Jei kils abejonių ar prireiks paaiškinimų, prašau kreipkis pagalbos į mus.
- 8 Čia nėra teisingų ar neteisingų atsakymų.
- 9 Mes tiesiog prašome tavęs atsakyti taip, kaip iš tikro jautiesi.

10 1. Funkcinio pajėgumo įvertinimas

11 Prašau pasirink atsakymą, kuris geriausiai apibūdina tavo sugebėjimą atlikti žemiau išvardintus veiksmus **per paskutines 4 savaites.**

12 Prašau pažymėk tik sunkumus ir apribojimus, kuriuos **sukėlė liga.**

13		Nėra sunkumų	Yra sunkumų	Daug sunkumų	Negaliu atlikti
14	1. Nubėgti lygiu paviršiumi bent 10 metrų	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	2. Užlipti 5 laiptelius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	3. Šokti į priekį	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	4. Atsitūpti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	5. Pasilenkti ir pakelti daiktą nuo grindų	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	6. Atlikti veiksmus pirštais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	7. Sugniaužti ir atpalaiduoti kumščius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	8. Suspausti daiktą rankomis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	9. Atidaryti duris palenkus rankeną	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	10. Atsukti ir užsukti vandens čiaupus, arba atsukti lengvai uždarytą stiklainį	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	11. Ištiesti rankas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	12. Uždėti rankas už kaklo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	13. Pasukti galvą ir pažiūrėti per petį atgal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	14. Atlošti galvą ir pažiūrėti į lubas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	15. Atsikąsti sumuštinio ar obuolio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29 2. Kokio stiprumo skausmą, sukeltą ligos, jautei paskutinę savaitę?

30 (pasirink tinkamiausią balą)

31

Nėra skausmo	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	Labai stiprus skausmas																					
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">0</td><td style="width: 10%;">0,5</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">1,5</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">2,5</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">3,5</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">4,5</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">5,5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">6,5</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">7,5</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">8,5</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">9,5</td><td style="width: 10%;">10</td> </tr> </table>	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	
0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10			

60 Jei atsakei "taip", tuomet atsakyk į 10, 11 ir 12 klausimus

61 10. Kokius vaistus vartoji šiuo metu?

62	NVNU (pvz., meloksikamas, nabumetonas, ibuprofenas)	<input type="checkbox"/>	Prašau patikslink _____
63	Steroidai (pvz., prednisolonas)	<input type="checkbox"/>	Prašau patikslink _____
64	Metotreksatas	<input type="checkbox"/>	geriamas <input type="checkbox"/> / poodj <input type="checkbox"/> intraraumeninis <input type="checkbox"/>
65	Salazopirinas (pvz., sulfasalazinas)	<input type="checkbox"/>	Ciklosporinas <input type="checkbox"/>
66	Etanerceptas (Enbrel)	<input type="checkbox"/>	Infliksimabas (Remicade) <input type="checkbox"/> Adalimumabas (Humira) <input type="checkbox"/>
67	Golimumabas (Simponi)	<input type="checkbox"/>	Certolizumabas (Cimzia) <input type="checkbox"/> Abataceptas (Orencia) <input type="checkbox"/>
68	Anakinra (Kineret)	<input type="checkbox"/>	Canakinumabas (Ilaris) <input type="checkbox"/> Rilonaceptas (Arcalyst) <input type="checkbox"/>
69	Tocilizumabas (Actemra)	<input type="checkbox"/>	Kiti (prašau patikslink _____) <input type="checkbox"/>
70	Kiti (prašau patikslink _____)	<input type="checkbox"/>	Kiti (prašau patikslink _____) <input type="checkbox"/>

71 11. Ar po paskutinio apsilankymo, turėjai kokį nors sveikatos sutrikimą, kurį galėjo sukelti tavo vartojamas vaistas?

Taip Ne

72 Jei atsakei "taip", prašau patikslink kokį, iš žemiau eančios lentelės

73	Karščiavimas	<input type="checkbox"/>	Pilvo skausmas arba deginimo jausmas	<input type="checkbox"/>
74	Galvos skausmas	<input type="checkbox"/>	Pykinimas	<input type="checkbox"/>
75	Odos bėrimas	<input type="checkbox"/>	Vėmimas	<input type="checkbox"/>
76	Burnos opos	<input type="checkbox"/>	Vidurių užkietėjimas	<input type="checkbox"/>
77	Paburkusios/kraujuojančios dantenos	<input type="checkbox"/>	Viduriavimas	<input type="checkbox"/>
78	Padidėjęs kūno plaukuotumas	<input type="checkbox"/>	Juodos arba su krauju išmatos	<input type="checkbox"/>
79	Padidėjęs kūno svoris	<input type="checkbox"/>	Kraujas šlapime	<input type="checkbox"/>
80	Sumažėjęs kūno svoris	<input type="checkbox"/>	Injekcijos vietos patinimas, mėlynė, skausmas, paraudimas ir kt.	<input type="checkbox"/>
81	Nuotaikos kaita (sujaudinimas, depresija, nerimas)	<input type="checkbox"/>	Kita (prašau patikslink _____)	<input type="checkbox"/>
82	Sutrikęs miegas	<input type="checkbox"/>	Kita (prašau patikslink _____)	<input type="checkbox"/>

83 12. Ar reguliariai vartoji vaistus namuose (kaip išrašė gydytojas)?

Taip Ne

84 Jei atsakei "ne", tai kodėl?

85	Aš atsisakau gerti vaistus	<input type="checkbox"/>	Per dažnai vartuju vaistus dienos bėgyje	<input type="checkbox"/>
86	Organizaciniai sunkumai (pvz., sudėtinga vartoti mokykloje)	<input type="checkbox"/>	Bijau pašalinio vaistų poveikio	<input type="checkbox"/>
87	Aš geriu per daug vaistų	<input type="checkbox"/>	Kita (prašau patikslink _____)	<input type="checkbox"/>

88 Kuriuos vaistus sunkiausia vartoti reguliariai? _____

89 13. Ar lankai mokyklą?

Taip Ne

90 Jei atsakei "taip", kokias su mokykla susijusias problemas sukelia tavo liga?

91	Jokių	<input type="checkbox"/>	Sunkiai sutariu su mokytojais	<input type="checkbox"/>
92	Dažnai praleidžiu pamokas	<input type="checkbox"/>	Nespėju atlikti užduočių, pablogėjo mokymosi rezultatai	<input type="checkbox"/>
93	Sunku ilgai išsėdėti vienoje vietoje	<input type="checkbox"/>	Kita (prašau patikslink _____)	<input type="checkbox"/>

94 14. Gyvenimo kokybės įvertinimas



95 Pasirink atsakymus, tiksliausiai apibūdinančius bendrą tavo sveikatos būklę.

96 Atsižvelgiant į **paskutines 4 savaites**, norime sužinoti, ar tu:

		Niekada	Kartais	Dažnai	Kasdien
97					
98	1. Turėjai sunkumų rūpinantis savimi, pvz. pavalgyti, apsirengti, nusiprausti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
99	2. Turėjai sunkumų vaikščioti 15 min arba lipti laiptais vieną aukštą („laiptų maršą“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
100	3. Turėjai sunkumų daug fizinių jėgų reikalaujančiose veiklose, pvz., futbolas, šokiai, bėgimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
101	4. Turėjai sunkumų kasdienėje mokyklos veikloje ar žaidžiant su draugais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
102	5. Jautei skausmą	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
103	6. Buvai liūdnas ar prislėgtas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
104	7. Buvai nervingas ar sunerimęs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
105	8. Turėjai rūpesčių sutariant su kitais vaikais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
106	9. Turėjai sunkumų susikcentruoti ar išlaikyti dėmesį	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
107	10. Buvai nepatenkintas savimi ar savo išvaizda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

108 **15. Atsižvelgiant į tai, kaip visapusiškai liga paveikė tave, prašau įvertink, kaip tu šiuo metu jautiesi?**
109 **(pasirink tinkamiausią balą)**

110

Labai gerai	○ ○																				Labai blogai	
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	

111 **16. Atsižvelgiant į tai, kaip liga paveikė tavo sveikatą, ar būtum patenkintas (-a), jei tavo dabartinė būklė išliktų tokia pati/stabili ateinančius kelis mėnesius?**

112

Taip	<input type="checkbox"/>	Ne	<input type="checkbox"/>
------	--------------------------	----	--------------------------

113 Labai dėkojame, kad skyrei laiko užpildyti šį klausimyną

114 Visa tavo suteikta informacija bus naudinga sekant tavo ligos eigos pasikeitimus

115 Šiame klausimyne pateikta informacija bus laikoma griežtai konfidencialia ir bus naudojama tik klinikinėje ar mokslinėje veikloje

116 Visi duomenys bus nagrinėjami anonimiškai

117 Prašau pažymėk, ar leidi šio klausimyno informaciją naudoti moksliniams tikslams

118 **Aš leidžiu** **Aš neleidžiu**

119 Paciento vardas ir pavardė, arba inicialai (prašau parašyk spausdintinėmis raidėmis):

120 Parašas: _____

Paciento ID: _____
Klausimyno užpildymo data: _____

Vaiko sveikatos įvertinimo klausimynas (CHAQ)

Šiuo klausimynu norime sužinoti, kaip Jūsų vaiko liga ar negalavimas paveikia jo gebėjimą užsiimti kasdiene veikla. Prašome anketos pabaigoje parašyti savo komentarus. Atsakydami į pateiktus klausimus, pažymėkite tik vieną atsakymą, geriausiai apibūdinantį įprastą Jūsų vaiko veiklą **PER PASTARĄJĄ SAVAITĘ**. PAŽYMĖKITE TIK SU LIGA SUSIJUSIUS SUNKUMUS AR APRIBOJIMUS. Jeigu dauguma Jūsų vaiko amžiaus vaikų neužsiima paminėta veikla, pažymėkite „Netaikoma“. Pavyzdžiui, jeigu Jūsų vaikas patiria sunkumų, atlikdamas, tam tikrus veiksmus, arba negali jų atlikti dėl to, kad jis per jaunas, o ne dėl to, kad SERGA, tokį atsakymą žymėkite kaip „Netaikoma“.

	<u>JOKIŲ sunkumu</u>	<u>YRA sunkumu</u>	<u>DAUG sunkumu</u>	<u>NEGALI atlikti</u>	<u>Netaikoma</u>
APSIRENGIMAS IR RŪPINIMASIS SAVIMI					
Ar Jūsų vaikas gali:					
- apsirengti, užsirišti batų raištelius, susisagstyti sagas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- išsitrinkti galvą?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- nusimauti kojines?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nusikirpti nagus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ATSIKĖLIMASIS					
Ar Jūsų vaikas gali:					
- atsistoti nuo žemos kėdės ar grindų?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- atsigulti, atsikelti iš lovos/atsistoti kūdikio lovelėje?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALGYMAS					
Ar Jūsų vaikas gali:					
- atsipjauti gabalėlį mėsos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- pakelti puodelį ar stiklinę prie lūpų?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- atsiplėšti ledų pakuotę?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VAIKŠČIOJIMAS

Ar Jūsų vaikas gali:

- | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - eiti lauke lygiu paviršiumi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - užlipti penkis laiptelius? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Prašome pažymėkite pagalbines priemones ar prietaisus, kuriuos Jūsų vaikas naudoja aukščiau aprašytai veiklai atlikti:

- | | |
|--|--------------------------|
| - Vaikščiojimo lazdelė | <input type="checkbox"/> |
| - Vaikštytė | <input type="checkbox"/> |
| - Ramentai | <input type="checkbox"/> |
| - Kėdė su ratukais | <input type="checkbox"/> |
| - Rengimuisi skirtos priemonės (sagų sugriebimo kabliukai, užtrauktuko spynelės pakabukas, ilgas šaukštas batui jauti ir kt) | <input type="checkbox"/> |
| - Pritaikytas pieštukas ar spacialūs reikmenys (indai) | <input type="checkbox"/> |
| - Speciali ar pritaikyta kėdutė | <input type="checkbox"/> |
| - Kita : įvardykite..... | |

***Pažymėkite visas veiklas, kurias atliekant Jūsų vaikui DĖL LIGOS paprastai reikia kito asmens pagalbos:**

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| - Apsirengimas ir rūpinimasis savimi | <input type="checkbox"/> |
| - Atsikėlimas | <input type="checkbox"/> |
| - Valgymas | <input type="checkbox"/> |
| - Vaikščiojimas | <input type="checkbox"/> |

JOKIŲ
sunkumu

YRA
sunkumu

DAUG
sunkumu

NEGALI
atlikti

Netaikoma

HIGIENA

Ar Jūsų vaikas gali:

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - nusiprausti ir nusišluostyti visą kūną? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - išsimaudyti vonioje (įlipti ir išlipti iš vonios)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - atsisėsti ant klozeto/naktinio puoduko ir atsikelti nuo jo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - išsivalyti dantis? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - susipinti/susišukuoti plaukus? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

SIEKIMAS

Ar Jūsų vaikas gali:

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - pasiekti ir nusiimti sunkius daiktus, pvz.: didelį žaidimą ar knygas, kurios yra jam virš galvos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - pasilenkti ir pakelti nuo grindų drabužį ar popieriaus lapelį? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - apsirengti megztinį per galvą? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - pasukti galvą ir pažiūrėti per petį? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

SUGRIEBIMAS

Ar Jūsų vaikas gali:

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - rašyti ar keverzoti rašikliu arba pieštuku? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - atidaryti automobilio dureles? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - atidaryti stiklainius, kurie buvo anksčiau atidaryti? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - atsukti ir užsukti čiaupus? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - atidaryti duris, jei reikia - pasukti durų rankeną? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

VEIKLA

Ar Jūsų vaikas gali:

- | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - atlikti pavedimus (nueiti į paštą, parduotuvę), apsipirkti? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - įlipti ir išlipti iš automobilio, žaislinio automobilio, mokyklinio autobuso? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - važiuoti dviračiu ar triračiu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - atlikti namų ruošos darbus (pvz.: suplauti indus, išnešti šiukšles, siurbti, dirbti sode, pasikloti lovą, susitvarkyti kambarį)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - bėgioti ir žaisti? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

***Pažymėkite visas PAGALBINES PRIEMONES arba ĮRANGĄ, kurią Jūsų vaikas naudoja, atlikdamas anksčiau minėtus veiksmus:**

- Tualetu paaukštėjimas.
- Vonios kėdutė.
- Stiklainių atidarytuvas (anksčiau atidarytiems stiklainiams).
- Vonios turėklai.
- Daiktai ilgomis rankenomis, skirti kam nors pasiekti.
- Vonioje naudojami daiktai ilgomis rankenomis.

***Pažymėkite visas veiklas, kurias atliekant Jūsų vaikui DĖL LIGOS paprastai reikia kito asmens pagalbos:**

- Higienos procedūros.
- Sėkimas.
- Sugriebimas ir atidarymas.
- Pavedimai ir namų ruošos darbai.

SKAUSMAS:

Mums taip pat labai svarbu sužinoti, ar sirgdamas (**DĖL LIGOS.**), Jūsų vaikas jaučia skausmą.

Ar Jūsų manymu Jūsų vaikui labai skaudėjo **PER PASTARĄJĄ SAVAITĘ** dėl ligos.

Prašome žemiau esančioje eilutėje (vertikaliu brūkšneliu) pažymėti skausmo stiprumą.

Nėra skausmo 0 I-----I 100 Labai stiprus skausmas

BENDRAS ĮVERTINIMAS: Įvertinę visus galimus artrito poveikius Jūsų vaikui, žemiau esančioje eilutėje (vertikaliu brūkšneliu) pažymėkite jo veiklumą.

Labai geras 0 I-----I Labai menkas 100

CHAQ_____

PADĖKA

Noriu nuoširdžiai padėkoti mano darbo vadovei docentei Violetai Panavienei už pasitikėjimą ir vedimą vaikų reumatologijos link, už pakvietimą stoti į doktorantūrą, visokeriopą palaikymą, galimybes tobulėti. Dėkoju už daugybę išmuktų pamokų ir už nuoširdžią draugystę.

Esu labai dėkinga Vaikų ligų klinikos vadovui profesoriui Vytautui Usoniui ir visiems klinikos darbuotojams už mokslinę pagalbą, galimybę tobulėti ir suteiktą paramą.

Ypatingai noriu padėkoti Pediatrijos skyriaus vedėjai, profesorei Augustinai Jankauskienei už galimybę būti Pediatrijos skyriaus kolektyvo dalimi, už pasitikėjimą. Ačiū profesorei už idėjas, palaikymą, mokslinę pagalbą ir metodologinius patarimus.

Nuoširdžiai ačiū visam Pediatrijos skyriaus kolektyvui už palaikymą, padrąšinimą ir gerus žodžius. Ypatingai noriu padėkoti gydytojai Marijai Jakutovič už pagalbą atrenkant pacientus tyrimui, nuolatinį nuoširdų palaikymą. Ačiū mano kolegei ir draugei gydytojai Renatai Vitkevič, kad savo draugišku palaikymu lydėjo visu mokslo keliu ir neleido nuleisti rankų sunkiomis akimirkomis. Dėkoju mieloms Pediatrijos skyriaus slaugytojoms už pagalbą renkant tyrimo duomenis.

Labai ačiū Laboratorinės diagnostikos skyriaus vedėjai dr. (HP) Audronei Eidukaitei už mokslinę pagalbą, idėjas ir bendradarbiavimą. Nuoširdžiai dėkoju Laboratorinės diagnostikos skyriaus darbuotojoms už pagalbą renkant tyrimų duomenis, atliekant tyrimus ir nuoširdų palaikymą.

Dėkoju docentėms Linai Ragelienei ir Ritai Ruginiui už mokslinę pagalbą bei vertingus patarimus rašant disertaciją, nuoširdų palaikymą.

Labai didelis ačiū tėveliams ir jų vaikams, kurie sutiko dalyvauti tyrime. Be jų dalyvavimo, šis darbas nebūtų atliktas.

Galiausiai noriu padėkoti savo šeimai, tėveliams, artimiesiems už visokeriopą palaikymą ir gražius žodžius. Ačiū mano vaikams už jų kantrybę.

Ačiū visiems, kas buvo šalia.