

О.А. Ошлянська
Н.А. Меланчук

Національна медична
академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: діти,
ювенільний артрит, фізичний
розвиток.

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Мета. Вивчити вплив сучасного перебігу ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) на фізичний розвиток хворих дітей. *Об'єкт і методи.* Проведено статистичний аналіз стану фізичного розвитку у 67 дітей віком від 1 до 18 років за допомогою кореляційного, багатофакторного параметричного методу, за даними медичної документації. *Результати.* Серед обстежених дітей суттєвих порушень росту не відзначалось. Індекс маси тіла не відрізнявся від показників норми для здорових дітей. У обстежених дітей не виявлено суттєвого зменшення лінійного росту, що відрізнялося від даних попередніх дослідників. Зріст пацієнтів із ЮІА не залежав від активності захворювання ($r = -0,37$). У тривало хворіючих дітей JADAS27 був менший при застосуванні базисної хворобо-модифікуючої терапії (БХМТ) до 3 міс від дебюту захворювання, підвищення дози метотрексату більше сприяє нормалізації фізичного розвитку, а інтраартикулярне введення глюкокортикоїдів (ГК) не має суттєвого впливу на темпи лінійного росту дитини. При високій активності хвороби комбінація БХМТ + системні ГК в перші 6 міс від дебюту була гіршою, ніж БХМТ + адалімумаб та БХМТ + тоцилізумаб. *Висновки.* В останні роки відзначається зниження ступеня затримки росту при системному ЮІА (10,44%) порівняно з історичним контролем (49%). Застосування біологічної терапії приводить до того, що пацієнти з більш несприятливим перебігом мають не вищий ступінь затримки фізичного розвитку, ніж пацієнти з менш агресивним перебігом хвороби (які отримують лише БХМТ).

ВСТУП

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — тяжке деструктивно-запальне захворювання суглобів, що потенційно призводить до інвалідизації хворих. Як відомо, його початок у дитячому віці спричиняє гальмування, а в подальшому і значне відставання у фізичному розвитку дитини (рості, масі тіла).

Це може бути зумовлене різними причинами. Так, однією з важливих патогенетичних ланок ЮІА є циркуляція прозапальних цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, -6, фактора некрозу пухлини (ФНП)- α), які здатні безпосередньо викликати розвиток змін у кістковій тканині, що трапляються як у дебюті артриту, так і протягом його перебігу [10]. Зміни кісткової тканини, які виявляються в дебюті артриту, також можуть бути пов'язані з конституціональними особливостями метаболізму кісткової тканини, ступенем нутритивної забезпеченості компонентами для її будівництва (кальцій, фосфор, вітамін D, білок тощо) [14, 15]. Вплив зазначених чинників призводить до зменшення всмоктування кальцію, порушення процесів гідроксилування вітаміну D, зниження темпів ремоделювання кісткової тканини, що спричиняє прогресуюче зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та зростання ризику розвитку остеопорозу [18]. Попередні дослідження показали зв'язок порушень метаболізму кісткової тканини зі ступенем

активності й тривалістю хвороби, віком дебюту [7, 25, 27]. З часом при перебігу артриту додається вплив таких факторів, як тривала терапія та функціональні обмеження, що призводять до зниження фізичної активності, необхідної для ремоделювання кісткової тканини [13, 19]. Зазначене також спричиняє зменшення маси тіла дитини.

Доведено, що надмірний синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, інтерферон (ІФН- γ) і ФНП- α) є найбільш вірогідною причиною кахексії при хронічних запальних захворюваннях [17, 20], оскільки цитокіни спроможні активувати ядерний фактор транскрипції- $\kappa\beta$, що веде до зниження синтезу білка в м'язі [20] та зниження вмісту в міоцитах транскрипційного та сигнального протеїну MyoD [16, 21]. Зв'язування MyoD з промоутерним регіоном важкого ланцюга міозину є необхідним і для скорочення м'яза. Крім того, ФНП- α і ІФН- γ синергічно сприяють протеолізу та пригнічують утворення РНК, що бере участь в утворенні важких ланцюгів міозину. Катаболічний ефект ФНП- α у скелетних м'язах пов'язаний також із пригніченням вироблення інсуліноподібного фактора росту-1 [16, 17, 28]. Складний механізм одночасного функціонування в міоцитах лізосомальної, кальційзалежної каспазної та убіквітин-протеосомної протеолітичних систем при порушенні в будь-якій з них призводить до деградації актину і важких ланцюгів міозину, що відіграє провідну роль в атрофії

м'язів при хронічних запальних процесах в організмі [26]. За даними W.E. Mitch та A.L. Goldberg, прозапальні цитокіни здатні активувати убіквітин-протеолітичну систему безпосередньо та опосередковано, стимулюючи синтез кортизолу і катехоламінів, які також посилюють метаболізм м'язів [26].

З іншого боку, прозапальні цитокіни індукують ліполіз і β-окиснення ліпідів [27] завдяки зниженню активності ліпопротеїналіпази в адипоцитах і гепатоцитах та зростанню експресії рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності в гепатоцитах [8]. Саме тому будь-яке хронічне запалення, в тому числі, при ЮІА, може призводити до гіпертригліцеридемії, негативного енергетичного балансу і втрати маси тіла [26]. Апатія, млявість і втрата апетиту, що виникають під впливом цитокінів на центральну нервову систему, поглиблюють метаболічні порушення в організмі хворих дітей. Руйнування адипоцитів, у свою чергу, збільшує циркуляцію в кровотоці лептину, адипонектину, ФНП-α, ІЛ-6 [26].

Асиметричний ріст кінцівок, який відбувається при ЮІА, спричиняє розвиток вторинних контрактур суглобів та зменшенню темпів загального росту дитини [5, 24].

Важливим фактором, що суттєво пригнічує темпи фізіологічного росту хворих на ЮІА, є терапія глюкокортикоїдами (ГК) [1, 3, 4]. Як відомо, за впливом на обмінні процеси в організмі ГК є антагоністами гормону росту. Вони мають подвійний вплив на соматотропну функцію гіпофіза: короточасний швидкий потенціюючий і відтермінований тривалий інгібуючий. Нетривалий потенціюючий вплив ГК опосередковується через зниження викиду соматостатину [3, 23], підвищення чутливості клітин гіпофізу до дії рилізінг-фактора гормону росту, активацію транскрипції гена соматотропного гормону [1, 22]. Інгібуючий вплив ГК-терапії на ріст дитини опосередковується через порушення секреції гормону росту [3, 4], порушення синтезу периферичних ростових факторів та їх взаємодії з рецепторним апаратом [5, 8]. Спонтанний та стимульований рівень секреції соматотропіну у пацієнтів із ревматичними хворобами залежить від дози і тривалості лікування ГК. Доведено, що тривале застосування преднізолону навіть у дозі 0,1 мг/кг маси тіла на добу може призводити до порушення росту у дітей [8, 15].

Відставання в рості суттєво знижує якість життя дитини і має велике негативне соціальне значення. Низькорослість і відмінність від однолітків призводять до розвитку психологічної дезадаптації, депресії у дітей, а в подальшому і у дорослих хворих на ЮІА [1, 2].

На сьогодні відомий ряд досліджень, присвячених вивченню проблеми росту у хворих на ЮІА і впливу генно-інженерної біологічної терапії на процеси росту. У літературі представлений ряд досліджень, що свідчить про високу ефективність інгібіторів ФНП-α і блокторів ІЛ-6 при лікуванні тяжких форм ЮІА. Авторами відзначене поліпшення темпів росту у дітей, які отримують генно-інженерну біологічну терапію [7, 9, 12]. Все вищевикладене стало підставою для дослідження ступеня впливу захворювання проведеної терапії на показники росту у дітей із ЮІА.

Мета роботи — оцінка показників фізичного розвитку дітей з ЮІА різних вікових груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними медичної документації (історії хвороб і амбулаторні картки) та шляхом додаткового анкетування проведено аналіз стану фізичного розвитку у 67 дітей (31 хлопчик та 36 дівчат) віком від 1 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями (на 60 ліжок) Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України» та педіатричному відділенні для дітей віком від 3 до 18 років (на 40 ліжок) Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України протягом 2017–2018 рр. Діагноз ЮІА встановлений за критеріями ІLAR/PRINTO (2001) [10].

Оцінка антропометричних даних проведена згідно з нормативами показників фізичного розвитку (ріст, маса тіла) для дітей різного віку і статі [6]. Для визначення відповідності показника дитини нормі чи оцінки ступеня відхилення вираховується коефіцієнт стандартного відхилення росту (Standart Deviation Score — SDS), де SD — стандартне відхилення для цієї статі та паспортного віку. Показники зросту в межах -1 та $+1$ SD відповідають нормі, більше $+1$ менше $+2$ SD оцінюються як високорослість, більше $+2$ менше $+3$ SD — субгігантизм, більше $+3$ SD — гігантизм, менше -1 більше -2 SD — низькорослість, менше -2 більше -3 SD — субнанізм, менше -3 SD — нанізм. При використанні перцентильних таблиць зріст нижче 3-го перцентилі розглядається як нанізм, вище 97-го перцентилі — гігантизм. Нормальна маса тіла — від 5-го до 85-го перцентилі, дефіцит маси тіла — <5-го перцентилі, ризик ожиріння — >85-го та <95 перцентилі, ожиріння >95-го перцентилі. Статура дитини оцінювалася за визначенням індексу маси тіла (ІМТ) в кг/м². Враховувався показник швидкості росту (см/рік) [6, 8]. Отримані показники зросту оцінено за стандартними сигнальними таблицями (SDS) відповідно до статі, віку, ІМТ за перцентильними таблицями, дані МЩКТ проаналізовані за Z-Score результатів денситометрії. Отримані дані порівнювали з показниками 35 здорових дітей відповідного віку і статі.

Серед усіх пацієнтів, в яких проведено аналіз основних показників фізичного розвитку, у 16 (23,88%) діагностовано олігоарткулярний варіант ЮІА (оЮІА), у 5 (7,46%) — поліарткулярний, серопозитивний за ревматоїдним фактором (РФ) поліартрит (пЮІА), у 19 (28,36%) — поліарткулярний, серонегативний за РФ пЮІА, у 9 (13,43%) — системний ЮІА (сЮІА), у 10 (14,92%) — ентезит-артрит, у 6 (8,95%) — псоріатичний артрит, у 2 (2,98%) — недиференційований варіант ЮІА. Активність захворювання оцінювали за JADAS27 [11].

Серед 67 обстежених 57 (85,07%) дітей з ЮІА отримували метотрексат, 1 (1,49%) — азатіоприн, 5 (7,46%) — хлорохін, 2 (2,98%) — лефлуномід, 1 (1,49%) — гідроксихлорохін, 34 (50,74%) — несте-

роїдні протизапальні препарати (НПЗП), 26 (38,8%) системні ГК (сГК) (17 — в добовій дозі ≥ 1 мг/кг, 9 — у добовій дозі 0,5–1 мг/кг); 23 (34,33%) дітям проводили інтраартикулярні введення ГК; 36 (53,73%) серед проаналізованих пацієнтів отримували біологічну терапію: 23 (34,33%) — препаратом адалімумаб, 2 (2,98%) — препаратом етанерцепт, 10 (14,92%) — препаратом тоцилізумаб. Серед решти у 7 (10,44%) дітей терапію вимушено тимчасово переривали, у 2 (2,98%) — проведена зміна біологічного препарату. Статистичний аналіз виконаний за допомогою кореляційного та багатофакторного параметричного методу з використанням пакета програм Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного аналізу свідчать, що загалом серед обстежених на сьогодні дітей суттєвих порушень росту не виявлено (табл. 1).

У більшості дітей — 46 (68,65%) — зріст відповідав віковій нормі. Жоден з обстежених учасників дослідження не мав нанізму, лише у 7 (10,44%) відзначений субнанізм. Аналогічно маса тіла у 43 (64,18%) дітей не відхилялася від вікової норми, у 12 (17,9%) — була меншою, у 12 (17,9%) — перевищувала 6-центильний інтервал.

ІМТ у хворих на ЮІА в середньому становив $17,86 \pm 0,75$, що не відрізнялося від норми для здорових дітей. Отримані результати (див. табл. 1) свідчать, що у хворих на ЮІА дітей молодшого віку маса тіла була незначно більшою, ніж у здорових дітей, що могло пояснюватися зниженням їхньої фізичної активності, призначенням лікування та надмірним годуванням батьками дітей із вперше встановленим діагнозом. Зріст цієї групи не відрізнявся від такого

в однолітків, що пояснюється незначною тривалістю хвороби в цій віковій групі дітей. ІМТ у дітей молодшої вікової групи суттєво не відрізнявся від вікової норми.

Проте у дітей дошкільного віку з ЮІА відзначалася затримка зросту порівняно зі здоровою групою дітей цього віку, що могло бути наслідком персистенції хвороби, хоча маса та ІМТ не виходили за межі норми.

У дітей молодшого шкільного віку також відзначали незначне збільшення маси тіла при нормальних показниках росту та ІМТ.

Групі дітей підліткового віку, серед яких тривалість хвороби була найдовшою, була притаманна невірогідна затримка зросту та зменшення маси тіла порівняно зі здоровими однолітками, що пояснювалося зміною характеру харчування.

Отримані результати зумовили пошук причин, які впливали на сучасний фізичний розвиток хворих на ЮІА.

Аналіз показників фізичного розвитку дітей з ЮІА залежно від тривалості хвороби (табл. 2), показав, що загалом відзначена потужна гармонізація фізичного розвитку дітей з ЮІА, зумовлена зміною терапевтичної парадигми.

Проведений аналіз свідчить, що маса тіла була найбільше відхилена від норми, коли діти хворіли 0–3 роки, що могло пояснюватися безпосереднім впливом прозапальних цитокінів на рецептори тканин під час активної фази хвороби.

Проведений кореляційний аналіз свідчить, що ступінь активності запального процесу мало впливає на показники фізичного розвитку ($r=0,04-0,03$ маси та росту дитини за JADAS27).

Проте спостерігалось збільшення маси тіла у дітей, які хворіли довго, що могло бути наслідком отримуваної терапії, пасивного способу життя зі знижен-

Таблиця 1

Зріст, маса тіла та ІМТ у хворих на ЮІА різних вікових груп (M±m)

Вікова група	Значення показника у відповідній віковій групі					
	маса тіла, кг		зріст, см		ІМТ, кг/м ²	
	хворі на ЮІА	здорові діти	хворі на ЮІА	здорові діти	хворі на ЮІА	здорові діти
1–3 роки (n=4)	15,63±2,45	11,98±0,89**	92,30±1,00	83,88±3,60	18,45±2,41	15,90±2,40
3–6 років (n=8)	14,56±1,52	16,99±0,73	95,60±0,80	103,58±2,94*	16,07±1,52	15,30±1,94
6–10 років (n=17)	26,15±3,39**	23,92±1,78	125,40±0,50	122,43±3,70	16,39±1,30	16,60±3,60
10–14 років (n=19)	37,79±3,54	37,57±3,66	145,80±0,40	146,03±4,83	17,82±1,710	18,50±5,50
14–18 років (n=19)	53,84±3,50	58,23±5,21	164,50±0,40	169,69±4,26	19,83±0,89	21,00±6,50

*Різниця вірогідна при порівнянні з показником у групі здорових дітей відповідного віку (p<0,05); **різниця вірогідна порівняно з показником у групі здорових дітей відповідного віку (p<0,1).

Таблиця 2

Основні показники фізичного розвитку у хворих на ЮІА залежно від тривалості хвороби (M±m)

Показник	Тривалість хвороби, років								Усі хворі на ЮІА (n=67)	
	0–3 (n=26)		3–5 (n=13)		5–8 (n=15)		8–13 (n=13)		M±m	d
	M±m	d	M±m	d	M±m	d	M±m	d		
Маса, кг	25,23±4,23	48,88±14,09	34,38±8,38	45,23±15,54	41,43±7,83	57,47±15,12	49,23±5,39	50,00±15,23	35,29±3,74	50,31±7,60
Зріст, см	119,00±1,00	-0,35±0,05	139,00±1,20	-0,69±0,09	147,00±1,10	-0,13±0,08	157,00±0,70	-0,38 ±0,06	137,00±0,60	-0,37±0,03
ІМТ, кг/м ²	16,94±0,84	51,73±12,37	16,92±1,90	45,38±17,00	18,33±1,05	54,27±12,23	20,10±2,28	49,23±13,98	17,86±0,75	50,58±6,87

d маси — оцінка за центильними інтервалами (норма — 25–75%); d зросту — оцінка за таблицями сигмальних відхилень (норма <+2...>-2 σ); d ІМТ — оцінка за перцентильними таблицями (норма — 85–15 th).

ням рівня фізичних навантажень нижче фізіологічної норми, особливостями харчування хворих дітей.

Аналіз розрахунку ІМТ в обстежених хворих на ЮІА показав, що більшість пацієнтів мали гармонійний розвиток. Підвищення показника ІМТ порівняно з віковою нормою відзначено у 9 (13,43%) дітей, з яких у 7 (10,43 %) тривалість хвороби становила до 3 років (переважно на пЮІА), а у 2 (3,0%) дітей — більше 8 років.

Зниження показника ІМТ порівняно з віковою нормою відзначено у 14 (20,89%) дітей, з яких 9 (13,43%) хворіли впродовж 0–3 років на поліартикулярний варіант (ентезит-артрит), 3 (4,47%) дітей хворіли протягом 5–8 років та 2 (3,0%) дітей — більше 8 років.

За отриманими нами даними, незважаючи на загальну тенденцію до зменшення темпу росту, серед обстежених дітей не відзначено суттєвого зменшення лінійного росту, що відрізнялося від даних попередніх дослідників, проведених у минулі роки [7]. Зазначене свідчило, що зміна тактики лікування при ЮІА в останні роки без додаткової корекції сприяє нормалізації фізіологічного фізичного розвитку дитини.

Згідно з результатами проведеного кореляційного аналізу, зріст хворої на ЮІА дитини не залежав від активності захворювання (за JADAS27) на момент обстеження ($r=-0,37$). Проведений аналіз особливостей відхилень у зрості дітей з ЮІА показав їх відмінність у пацієнтів, в яких діагностовано різні субваріанти ЮІА (табл. 3).

Як видно з табл. 3, незважаючи на активну сучасну терапію ЮІА, 88,9 % хворих на сЮІА та більше 90% пацієнтів із пЮІА, третина дітей з ентезит-артритами та 18,75% дітей з олігоартритами мають затримку зросту від -1 до -3 SD. Проте особливістю сучасного перебігу є вищий ступінь затримки зросту при пЮІА, тоді як серед хворих на сЮІА субнанізм та нанізм спостерігається значно рідше, ніж в попередні роки [7].

Проведено аналіз антропометричних показників залежно від характеру лікування пацієнтів (табл. 4).

Аналіз отриманих результатів показав, що підвищення дози метотрексату сприяє нормалізації фізичного розвитку, очевидно, завдяки пригніченню запального процесу. Додаткове застосування пацієнтами з ЮІА інтраартикулярних введень ГК не має суттєвого впливу на темпи лінійного зросту дитини.

Як видно (див. табл. 4), застосування БХМТ у вищих дозах впливає на показник ІМТ, що має гендерні відмінності: ІМТ при вищих дозах ГК вищий у дівчат

та нижчий у хлопчиків, проте отримані результати потребують подальшого глибокого аналізу.

Відзначимо, що до групи дітей, які зараз отримують БХМТ + тоцилізумаб увійшли тривало хворюючі пацієнти, яким пізніше була призначена біологічна терапія, тому показники лінійного зросту у них були гіршими, ніж у пацієнтів, які отримували БХМТ + ГК + тоцилізумаб.

Оскільки виявлено, що у дітей із несприятливим перебігом ЮІА, які отримували комбіновану терапію БХМТ + сГК з тоцилізумабом, показники лінійного зросту були менше відхилені від норми, ніж при їх комбінації з адалімумабом, можна припустити, що тоцилізумаб більш сприятливо впливає на процеси росту дитини, ніж адалімумаб, тому, можливо, доцільнішим є його призначення дітям з поліартритом із більшою затримкою росту.

Проаналізувавши ІМТ у пацієнтів, які отримують БХМТ + сГК (в різних дозах) + тоцилізумаб та БХМТ + тоцилізумаб, можна зробити висновок, що більш оптимальним є поєднання БХМТ + тоцилізумаб стосовно нормалізації зросту дітей.

При порівнянні ІМТ хворих, які приймали етанерцепт та адалімумаб, відзначено, що оптимальнішим є застосування у дітей з недостатньою масою тіла препарату адалімумаб, що, очевидно, зумовлене особливостями його механізму дії. На відміну від етанерцепту, що має структуру людського розчинного рецептора ФНП- α , адалімумаб блокує не лише циркулюючі, але і вже пов'язаний з клітинними рецепторами ФНП- α [13], що може бути більш сприятливим при гіпотрофії у дитини.

Узагальнюючи вищезазначене, зауважимо, що спостереження пацієнтів з ЮІА потребує ретельного моніторингу антропометричних показників та оцінки темпів фізичного розвитку для запобігання прогресуванню його затримки. Призначення ранньої, більш активної (застосування метотрексату у вищих дозах) біологічної терапії дозволяє запобігти затримці фізичного розвитку високого ступеня.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на ЮІА мають певну затримку росту, яка в останні роки менш виражена, ніж за даними попередніх дослідників.

2. Ступінь затримки росту дітей залежить від тривалості захворювання та отриманої терапії, більшою мірою виражений при сЮІА та пЮІА, що свідчить про відмінності в їхньому патогенезі. В останні роки відзначається зниження ступеня затримки рос-

Характеристика відхилень у зрості хворих на різні варіанти ЮІА

Таблиця 3

Субваріанти	Кількість дітей з відхиленнями у зрості за ступенем відхилень, n (%)					
	>+2 SD	від +2 до +1 SD	від +1 до -1 SD	від -1 до -2 SD	від -2 до -3 SD	<-3 SD
оЮІА (n=16)	—	1 (6,25)	12 (75,00)	1 (6,25)	2 (12,50)	—
РФ + пЮІА (n=5)	—	—	2 (40,00)	3 (60,00)	—	—
РФ-пЮІА (n=19)	—	2 (10,52)	12 (63,17)	3 (15,79)	2 (10,52)	—
еЮІА (n=10)	—	1 (10,00)	6 (60,00)	1 (10,00)	2 (20,00)	—
Псоріатичний артрит (n=6)	—	—	6 (100,00)	—	—	—
сЮІА (n=9)	—	1 (11,10)	7 (77,80)	—	1 (11,10)	—
Недиференційований ЮІА (n=2)	—	1 (50,00)	1 (50,00)	—	—	—
Усі ЮІА (n=67)	—	6 (8,95)	46 (68,65)	8 (11,94)	7 (10,44)	—

Оцінка фізичного розвитку в обстежених дітей з ЮІА залежно від отриманої терапії та статі дитини (M±m)

Особливості лікування хворого на ЮІА	Значення показника фізичного розвитку					
	зріст, SD см		вага, кг		ІМТ, кг/м ²	
	хлопчики	дівчата	хлопчики	дівчата	хлопчики	дівчата
Метотрексат (МТХ) монотерапія 10 мг/м ² поверхні тіла	1,35±0,16*	1,24±0,12**	31,40±7,74 [®]	21,80±6,40 ^{®®}	16,70±1,61***	17,07±1,26****
МТХ 15 мг/м ² поверхні тіла	1,45±0,12*	1,38±0,11**	39,00±8,14 [®]	36,10±7,50 ^{®®}	17,57±1,26***	19,17±1,95****
БХМТ + інтраартикулярні введення ГК	1,48±0,16	1,25±0,13	40,83±11,98	29,64±7,12	18,00±1,47	17,58±1,44
БХМТ + сГК в дозі ≥1 мг/кг	1,35±0,10	1,34±0,20	30,00±4,38	35,71±11,73	16,04±1,22*	18,98±2,19**
БХМТ + сГК в дозі 0,5–1 мг/кг	1,40±0,38	1,13±0,18	39,25±19,64	20,70±7,00	18,52±2,34*	15,85±1,45**
БХМТ + сГК + адалімумаб	2,28±0,25***	1,22±0,23****	29,00±8,12	28,75±18,17	17,89±2,17	16,25±0,82
БХМТ + сГК + тоцилізумаб	1,27±0,26***	1,08±0,28****	30,00±0,00	17,00±0,98	15,05±3,07 ^{®®®}	23,46±8,27 ^{®®®}
БХМТ + адалімумаб	1,58±0,13	1,44±0,13	48,00±9,99	39,27±7,97	18,55±1,57 [®]	18,17±1,15 [®]
БХМТ + тоцилізумаб	1,69±0,00	1,30±0,08	52,00±0,00	29,60±19,26	18,21±0,00 ^{®®}	12,97±1,19 ^{®®®}
БХМТ + етанерцепт	1,37±0,00	1,60±0,0	31,00±0,00	51,00±0,00	16,52±0,00 [®]	19,92±0,00 [®]
Усі пацієнти, які отримували біологічні препарати	1,58±0,11	1,39±0,11	48,50±8,71	36,70±7,71	18,77±1,37	18,05±2,38

БХМТ: метотрексат і/або азатиоприн.

*Різниця вірогідна за зростом порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують МТХ у різних дозах, $p < 0,62$.

**Різниця вірогідна за зростом порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчат), які отримують МТХ у різних дозах, $p < 0,39$.

***Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують МТХ у різних дозах, $p < 0,67$.

****Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчат), які отримують МТХ у різних дозах, $p < 0,36$.

[®]Різниця вірогідна за масою тіла порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують МТХ у різних дозах, $p < 0,5$.

^{®®}Різниця вірогідна за масою тіла порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчат), які отримують МТХ у різних дозах, $p < 0,15$.

^{®®®}Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують МТХ + сГК у різних дозах, $p < 0,35$.

^{®®®®}Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчат), які отримують МТХ + сГК у різних дозах, $p < 0,25$.

^{®®®®®}Різниця вірогідна за зростом порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують БХМТ + сГК + адалімумаб та БХМТ + сГК + тоцилізумаб, $p < 0,05$.

^{®®®®®®}Різниця вірогідна за зростом порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчат), які отримують БХМТ + сГК + адалімумаб та БХМТ + сГК + тоцилізумаб, $p < 0,7$.

^{®®®®®®®}Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують БХМТ + адалімумаб та БХМТ + етанерцепт, $p < 0,23$.

^{®®®®®®®®}Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчат), які отримують БХМТ + адалімумаб та БХМТ + етанерцепт, $p < 0,15$.

^{®®®®®®®®®}Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (хлопчиків), які отримують БХМТ + сГК + тоцилізумаб та БХМТ + тоцилізумаб, $p < 0,5$.

^{®®®®®®®®®®}Різниця вірогідна за ІМТ порівняно з показником у групі пацієнтів (дівчата), які отримують БХМТ + сГК + тоцилізумаб та БХМТ + тоцилізумаб, $p < 0,3$.

ту при сЮІА (10,44%) порівняно з історичним контролем (49%) [7].

3. За оцінкою маси тіла в обстежених хворих на ЮІА відзначене зменшення частки пацієнтів з гіпотрофіями, які переважали у пацієнтів молодшого віку.

4. Застосування біологічної терапії приводить до того, що пацієнти з більш несприятливим перебігом мають не вищий ступінь затримки фізичного розвитку, ніж пацієнти з менш агресивним перебігом хвороби (які отримують лише БХМТ).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Бережний В.В., Марушко Т.В.** (2005) Характеристика клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту на сучасному етапі. *Здоров'я жінчини*, 4(25): 172–175.

2. **Бережний В.В., Марушко Т.В., Герман О.Б., Марушко Є.Ю.** (2015) Тоцилізумаб лікуванні ювенільного ревматоїдного артриту. *Здоров'я ребенка*, 2 (61): 151–157.

3. **Бережной В.В., Марушко Т.В., Гяделова Н.П. и др.** (2015) Нарушение роста у детей с ювенильным ревматоидным артритом // *Педиатрия. Восточная Европа*, 3(11): 90–102.

4. **Бойко Я.Є., Грицюк І.І., Буряк Т.В.** (2006) Аналіз причин затримки росту у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. *Укр. ревматол. журн.*, 2 (24): 70–72.

5. **Гребняк Н.П.** (2003) Факторы риска для здоровья детского населения. *Донецк*, с. 26–33.

6. **Каладзе Н.Н., Савелко Н.В., Дусалева Т.М.** (2010) Физическое развитие больных ювенильным ревматоидным артритом. *Таврич. мед.-биол. вестн.*, 13(2): 48–52.

7. **Ошлянская Е.А.** (2018) Особенности мониторинга детей с ювенильными артритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию. *Педиатрия. Восточная Европа*, 6(4): 90–102.

8. **Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років** (2008) Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. Київ, 85 с.

9. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (від 27.04.2006 р. № 254) зі змінами (від 03.02.2009 р. № 55 та від 07.10.2013 р. № 864).

10. **Серая В.А., Жолобова Е.С., Витебская А.В. и др.** (2016) Динамика роста детей с системной формой ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом и другими генно-инженерными биологическими препаратами. *Вопр. практ. педиатрии*, 11(2):15–22.

11. **Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит** (2012) Наказ МОЗ України від 22.10.2012 р. № 832.

12. **Bartnicka M., Gorska A., Urban M.** (2007) Growth disorders in the course of chronic juvenile arthritis. *Pediatric endocrin.*, 13(3): 116–119.

13. **Bechtold S., Ripperger P., Mühlbauer D. et al.** (2001) GH Therapy in Juvenile Chronic Arthritis: Results of a Two-Year Controlled Study on Growth and Bone. *J. Clin. Endocr.*, 86(12): 5737–5744.

14. **Bowyer S.L., Roettcher P.A., Higgins G.C. et al.** (2003) Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J. Rheumatol.*, 30(2): 394–400.

15. **Burnham J.M., Shults J., Dubner S.E. et al.** (2008) Bone Density, Structure, and Strength in Juvenile Idiopathic Arthritis. Importance of Disease severity and Muscle Deficits. *Arthritis Rheum.* 58(8): 2518–2527. doi: 10.1002/art.23683 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/eflink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=18668565>).

16. **Chedeville G., Quartier P., Miranda M. et al.** (2005) Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. *Joint. Bone. Spine.*, 72(5): 392–396.

17. **Elkan A.C., Engvall I.L., Cederholm T. et al.** (2009) Rheumatoid cachexia, malnutrition and malnutrition in patients with lowactive rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur. J. Nutr.*, 48(5): 315–322.

18. Engvall I.L., Elkan A.C., Tengstrand B. et al. (2008) Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand. J. Rheumatol.*, 37(5): 321–328.
19. Garcia-Consuegra Molina J., Merino Munoz R., Lama More R. et al. (2003) Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *An. Pediatr.*, 58(6): 529–537.
20. Grote F.K., van Suijlekom-Smit L.W., Mul D. et al. (2006) Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, corticosteroid induced growth retardation, and osteopenia. *Arch. Dis. Child.*, 91: 56–60.
21. Guttridge D.C., Mayo M.W., Madrid L.V. et al. (2000) NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*, 289(5488): 2363–2366.
22. Guzman J., Kerr T., Ward L.M. et al. (2017) Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr. Rheumatol.*, 15(1): 68. doi: 10.1186/s12969-017-0196-7.
23. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment.
24. Lien G., Selvaag A.M., Flatø B. et al. (2005) A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52(3): 833–840.
25. Neeck G., Michels H. (1996) Endocrine aspects of paediatric rheumatic diseases. *Bailliere's Clin. Rheumatol.*, 2: 349–363.
26. Rall L.C., Roubenoff R. (2004) Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)*, 43(10): 1219–1223.
27. Rydén M., Arvidsson E., Blomqvist L. et al. (2004) Biochemical and Biophysical Research Communications. 318(Issue 1): 168–175.
28. Ventadour S., Attaix D. (2006) Mechanisms of skeletal muscle atrophy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18(6): 631–635.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Е.А. Ошлянская, Н.А. Меланчук

Резюме. *Цель.* Изучить влияние современного течения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) на физическое развитие больных детей. *Материалы и методы.* Проведен статистический анализ физического развития у 67 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с помощью корреляционного, многофакторного параметрического метода, по данным медицинской документации. *Результаты.* Среди обследованных детей существенных нарушений роста не отмечалось. Индекс массы тела не отличался от показателей нормы для здоровых детей. У обследованных детей не выявлено существенного уменьшения линейного роста, что отличалось от данных предыдущих исследователей. Рост пациентов с ЮИА не зависел от активности заболевания ($r = -0,37$). У длительно болеющих детей JADAS27 был меньше при применении базисной болезнь-модифицирующей терапии (ББМТ) до 3 мес от дебюта заболевания, повышение дозы метотрексата более способствует нормализации физического развития, а интраартикулярное введение глюкокортикоидов (ГК) не имеет существенного влияния на темпы линейного роста ребенка. При высокой активности болезни комбинация ББМТ + системные ГК в первые 6 мес от дебюта была

хуже, чем ББМТ + адалимумаб и ББМТ + тоцилизумаб. *Выводы.* В последние годы отмечается снижение степени задержки роста при системном ЮИА (10,44%) по сравнению с историческим контролем (49%). Применение биологической терапии приводит к тому, что пациенты с более неблагоприятным течением имеют не большую степень задержки физического развития, чем пациенты с менее агрессивным течением болезни (которые получают только ББМТ).

Ключевые слова: дети, ювенильный артрит, физическое развитие.

FEATURES OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

O.A. Oshlyanska, N.A. Melanchuk

Summary. *Aim.* To study the influence of the current course of juvenile idiopathic arthritis (JIA) on the physical development of sick children. *Materials and methods.* the statistical analysis of the physical development status in 67 children from 1 to 18 years old was conducted, using the correlation, multivariate parametric method, according to the medical documentation. *Results.* Among the examined children, no significant growth disturbances were noted. Body mass index did not differ from the norm for healthy children. No significant decrease in linear growth was observed in the examined children, which differed from those of previous researchers. The height of patients with JIA did not depend on the activity of the disease ($r = -0.37$). In long-term infants, JADAS27 was less likely to be administered to basic disease-modifying therapy (BDMT) for up to 3 months from the debut of the disease, an increase in the dose of methotrexate more conducive to the normalization of physical development, and the appointment of intraarticular injections of glucocorticoids (GC) does not have a significant effect on the rate of linear growth of the child. With high disease activity, the combination of BDMT + systemic GC in the first 6 months from the debut was worse than BDMT + adalimumab and BDMT + tocilizumab. *Conclusions.* In recent years, a decrease in the degree of growth retardation with systemic JIA (10.44%) in comparison with historical control (49%) is noted. The appointment of biological therapy leads to the fact that patients with a more unfavorable course have no greater degree of delayed physical development than patients with less aggressive course of the disease (which receive only BDMT).

Key words: children, juvenile arthritis, physical development.

Адреса для листування:

Ошлянська Олена Анатоліївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика