



Нова парадигма порушення росту у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(3):147-153. doi: 10.22141/2224-0551.15.3.2020.204548

Резюме. Актуальність. Фізичний розвиток може порушуватися при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА). Причини порушення росту при ЮІА залежать від комплексу чинників, що пов'язані як з конституційно-генетичними особливостями дитячого організму, так і з патогенетичними механізмами захворювання та отримуваною терапією. **Мета дослідження:** оцінити показники фізичного розвитку хворих на ЮІА залежно від різних лікувальних режимів для визначення факторів, що впливають на його порушення, з метою розробки рекомендацій, спрямованих на профілактику порушення росту у даній категорії дітей. **Матеріали та методи.** Оцінено дані антропометрії (ріст за коефіцієнтом стандартного відхилення (Standart Deviation Score — SDS)), показник швидкості росту за попередній рік у 142 хворих на ЮІА, у частини дітей — дані динамометрії. Порівняння отриманих результатів проведено з використанням як параметричних (t-критерій Стьюдента), так і непараметричних (U-критерій Манна — Уїтні) методів, а кореляційний зв'язок між показниками вивчено з використанням множинного регресійного аналізу. **Результати.** Під час дослідження в жодної дитини з oligoартикулярним варіантом перебігу ЮІА відхилень у рості не виявлено. У 12 пацієнтів (8,5 %) з обох груп виявлено порушення фізичного розвитку (показник росту менше за -1 SD): у 1/2 випадків — при системній формі хвороби (6), в іншій половині — при поліартикулярній (6). При використанні в схемі лікування імунобіологічних препаратів відносна швидкість росту є вірогідно вищою в пацієнтів як з oligoартикулярною ($U = 225,5, p = 0,009$), так і з поліартикулярною ($U = 222,5, p = 0,0001$) формами хвороби. Згідно з множинним регресійним аналізом, чим більший сумарний показник активності хвороби, тим більшою є затримка у швидкості зростання та рості. Діти з поліартикулярним (49,0 %) та системним (54,5 %) варіантами перебігу ЮІА мають порушення м'язової сили. **Висновки.** Виявлення порушення росту є основою для поглибленого обстеження та перегляду терапії хворих на ЮІА. Ступінь активності хвороби впливає на показники росту.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; фізичний розвиток

Вступ

Зростання дитини (фізичний розвиток) є складним, генетично обумовленим процесом збільшення лінійних, об'ємних розмірів організму не лише при оптимальному надходженні поживних речовин, а й при сприятливих умовах як зовнішнього, так і внутрішнього середовища [1]. Саме фізичний розвиток водночас є як досить стабільним, так і найбільш чутливим показником здоров'я, що відображає загальний стан дитячого організму.

Ріст може порушуватися при хронічних захворюваннях, особливо при їх погано контрольованому пе-

ребігу або неправильно підібраній лікувальній тактиці. Серед групи таких тяжких соматичних хвороб дитячого віку виділяються ревматологічні, серед яких найбільш поширеним є ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА, M08.0). Останній визначається як дебютуюче у віці до 16 років тяжке деструктивно-запальне хронічне захворювання опорно-рухового апарату з можливим ураженням інших органів і систем, в основі якого лежить автоагресія, що потенційно може призводити до інвалідизації хворих. Дані характеристики відносять ЮІА до соціально значущих хвороб дитячого віку, оскільки прогресуючі порушення функції суглобів, викликані

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Марушко Тетяна Вікторівна, доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою педіатрії 2, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: tetiana.marushko@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 448 15 01.

For correspondence: Tetiana Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: tetiana.marushko@gmail.com; phone: +38 (050) 448 15 01.

Full list of author information is available at the end of the article.

деструктивними змінами в кістках, атрофічними — у м'язах, відставання як у зрості, так і в масі тіла призводять до зниження якості життя, соціальної та психологічної дезадаптації, а при відсутності адекватного лікування — до втрати працездатності в дорослому віці [2, 3]. У вітчизняній літературі традиційно ще використовується термін «ювенільний ревматоїдний артрит» (ЮРА) із значенням, тотожним ЮІА.

Причини порушення росту при ЮІА залежать від комплексу чинників, що пов'язані як з конституційно-генетичними особливостями дитячого організму, так і з патогенетичними механізмами захворювання та отримуваною терапією. Останні наведені у табл. 1 [4] (з доповненнями).

Ретроспективні та проспективні дослідження попередніх років (1994–2009) демонстрували наявність порушення росту у 25,7–87,0 % хворих на ЮІА; переважна більшість цих дітей мали поліартикулярну або системну форму хвороби, а затримка росту корелювала з запальною активністю та використанням глюкокортикоїдів (ГК) [3, 5, 6], проте з використанням новітніх схем лікування (блокатори цитокінових рецепторів або прозапальних цитокінів) ці показники зменшилися приблизно до 10 % у хворих, які мають тяжкі, резистентні форми хвороби [3]. Впровадження в терапію ревматичних захворювань генно-інженерних біологічних препаратів, що через вибіркового вплив на імунну систему мають прямий патогенетичний вплив на процес запалення, дозволяє знизити частоту та тривалість застосування ГК, що сприяє відновленню швидкості лінійного росту [7], тому що саме системне застосування ГК перешкоджає продукції й активації гормону росту та інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1) на різних рівнях [8]. В масштабних (кількість учасників — 500–1500) британських і канадських сучасних оглядах було показано, що більшість дітей з ЮІА не мають відхилень у показниках фізичного розвитку, проте 1 із 10 дітей з системною формою має ризик порушення росту та в середньому показники зросту зменшуються з $-0,02$ SDS до $-0,47$ SD, тобто наявним є зменшення темпів росту [9, 10].

Щодо вітчизняних даних, то в попередні роки було показано, що порушення росту виявлялося у 40,7–68,3 % пацієнтів з ЮІА [11, 12], а сьогодні ці показники знизилися до 10,44–15,0 % [1, 13], однак дослідження були проведені на невеликій кількості осіб (близько 60).

Білково-енергетична недостатність зустрічається у дітей з ЮІА [14], тому що апатія, млявість, втрата апетиту, спричинені впливом прозапальних цитокінів на центральну нервову систему, поглиблюють метаболічні порушення. При системному застосуванні ГК, навпаки, спостерігається збільшення маси тіла [15]. Також при активації ядерного фактора транскрипції κB відбувається пригнічення синтезу білка в м'язах, що може призводити до зниження м'язової сили хворих порівняно з однолітками та додатково ускладнювати перебіг хвороби [16, 17].

Виходячи з вищенаведеного, **метою** нашого дослідження стала оцінка показників фізичного розвитку хворих на ЮІА залежно від різних лікувальних режимів для визначення факторів, що впливають на його порушення, з метою розробки рекомендацій, спрямованих на профілактику порушення росту у даній категорії дітей.

Матеріали та методи

Були обстежені 142 хворі на ЮІА (91 дівчинка і 51 хлопчик) віком від 3 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні КМДКЛ № 1 або на амбулаторному прийомі у ревматолога консультативної поліклініки КМДКЛ № 1 з жовтня 2017 року по вересень 2019 року. Дослідження було схвалене експертами комісії з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика. Діагноз і варіант ЮІА відповідали критеріям ILAR, 2001 [18]. Всі діти були розподілені на 2 групи залежно від виду терапії, що проводиться: I група — хворі, які отримують стандартну базисну протиревматичну терапію (СБПРТ) у вигляді метотрексату ($n = 70$), II група — хворі, у комплексне лікування яких були включені імунобіологічні препарати (ІБП) ($n = 72$), а саме тоцилізумаб (23), адалімумаб (47) та етанерцепт (2). На момент дослідження 32 дитини II групи отримували виключно ІБП, 34 — знаходилися в стадії неактивної хвороби (29 медикаментозної ремісії), на противагу 9 з I групи.

Клінічна характеристика хворих на ЮІА наведена в табл. 2.

Таким чином, як ІФН за CHAQ, так і показники активності хвороби за sJADAS-27 на момент огляду були вірогідно нижчими у пацієнтів II групи, що свідчить про кращий менеджмент хвороби при використанні імунобіологічних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЮІА.

Таблиця 1. Причини розвитку затримки росту у дітей з ЮІА

Фактори хвороби	Дебют захворювання у віці до 7 років (варіант системного або поліартикулярного ЮІА) Високий ступінь клініко-лабораторної активності Часті та тривалі загострення захворювання Тривалість захворювання більше 5 років без адекватної протиревматичної терапії
Фактори терапії	Призначення глюкокортикоїдів (ГК) в середніх та високих дозах дітям до 5 років Неадекватно тривале застосування ГК Повторне призначення пероральних ГК або підвищення їх дози Часті внутрішньосуглобові пункції з уведенням ГК Пізнє призначення адекватної негормональної протиревматичної терапії (пізніше ніж через 3 роки від дебюту) Порушення апетиту внаслідок побічного ефекту ліків з шлунково-кишковою токсичністю, таких як метотрексат

Для оцінки впливу активності хвороби на фізичний розвиток нами використовувався сумарний показник активності (СПА) сJADAS-27 за останні 12 місяців для більш точного відображення процесів взаємозв'язку хронічного запалення та швидкості росту.

Дані отримані шляхом збирання анамнезу, медичного огляду, анкетування (CHAQ). Усім пацієнтам проведено антропометрію (виміряно зріст, масу тіла), розраховано індекс маси тіла (ІМТ), в частини дітей виконано динамометрію та рентгенографію кистей для встановлення кісткового віку, у невеликої кількості дітей (переважно тих, які мають затримку росту) проаналізували вміст в сироватці крові ІФР-1.

Зріст визначали за допомогою ростоміру, у кожного пацієнта проводили 3 послідовні заміри з наступним розрахунком середнього арифметичного показника. Для визначення відповідності показника росту дитини у нормі або оцінки ступеня відхилення вираховувався коефіцієнт стандартного відхилення зростання (Standart Deviation Score — SDS), де SD — стандартне відхилення для даної статі та паспортного віку. Показники росту в межах -1 та $+1$ SD відповідають нормі, більше $+1$ та менше $+2$ SD становлять високорослість, більше $+2$ та менше $+3$ SD — субгігантизм, більше $+3$ SD — гігантизм, менше -1 та більше -2 SD — низькорослість, менше -2 та більше -3 SD — субнанізм, менше -3 SD — нанізм. Статуру оцінюють за визначенням ІМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$. Нормальна маса тіла — від 5-го до

85-го перцентилію, дефіцит маси тіла — < 5 -го перцентилію, ризик ожиріння — > 85 -го та < 95 перцентилію, ожиріння — ≥ 95 -го перцентилію. Показник швидкості росту (см/рік) з інтервалом між проведенням вимірів 1 рік [19]. Динамометрія проводилася з використанням ручного динамометру починаючи з 8 років при відсутності ознак активного артриту у робочій верхній кінцівці та з фіксацією найбільшого за значенням (в кг) виміру з 3 послідовних.

Кількісні та якісні дані оброблені з застосуванням загальноновизнаних статистичних методів із використанням пакету Microsoft Excel 2010 та програми Statistica 10.0. Порівняння отриманих результатів проведено з використанням як параметричних (t-критерій Стьюдента), так і непараметричних (U-критерій Манна — Уїтні) методів залежно від нормальності їх розподілення.

Результати та обговорення

Під час дослідження у жодної дитини з олігоартикулярним варіантом перебігу ЮІА відхилень у рості не виявлено. У 12 пацієнтів (8,5 %) з обох груп виявлено порушення фізичного розвитку (показник росту менше -1 SD), у 1/2 випадків — при системній формі хвороби (6), в іншій половині — при поліартикулярній (6). Більш детальні дані щодо росту залежно від використання різних комплексів лікування наведені у табл. 3.

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих на ЮІА

Клінічна характеристика хворих на ЮІА		Групи та їх показники				
		I		II		
Кількість хворих, n (%)		70 (49,3)		72 (50,7)		
Розподіл хворих за варіантами перебігу хвороби	Системний, n (%)		7 (10)		17 (23,6), із них 2 з увеїтом	
	Олігоартикулярний, n (%), з урахуванням		29 (41,4)		26 (36,1)	
	олігоартикулярного поширеного	увеїту	4	0	10	11
	Поліартикулярний, n (%), з урахуванням		34 (48,6)		29 (40,3)	
	РФ+	увеїту	4	0	5	6
Середнє значення віку, роки		10,4 \pm 0,5		11,4 \pm 0,4		
Середнє значення віку дебюту хвороби, роки		6,3 \pm 0,5		6,3 \pm 0,5		
Середнє значення тривалості захворювання, роки		4,2 \pm 0,4		5,1 \pm 0,4		
Кількість хворих, які приймали ГК в анамнезі та на момент дослідження, n (%)		23 (33) 9 (13)		57 (79) 9 (12,5)		
Середнє значення ІФН за CHAQ [^]		0,45 \pm 0,07		0,21 \pm 0,05*		
Середнє значення показника активності сJADAS-27 на момент огляду ^{^^}		4,3 \pm 0,6		1,8 \pm 0,2**		
Середнє значення тривалості прийому базисної терапії, роки		СБПРТ — 3,4 \pm 0,3		СБПРТ — 3,7 \pm 0,3 ІБП — 2,3 \pm 0,2		

Примітки: [^] — індекс функціональної недостатності за опитувальником Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ); ^{^^} — показник активності ЮІА за 4 компонентами шкали JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів; * — $p < 0,01$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи; ** — $p < 0,001$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи.

Було виявлено, що відносна швидкість росту за попередній рік є вірогідно вищою у пацієнтів як з олігоартикулярною ($U = 225,5$, $p = 0,009$), так і з поліартикулярною ($U = 222,5$, $p = 0,0001$) формами хвороби при використанні в схемі лікування імунобіологічних препаратів. А саме в даній групі хворих з використанням імунобіологічної терапії (ІБТ) відносна швидкість росту вища на 2 % при олігоартриті та на 30 % при поліартриті порівняно з використанням лише метотрексату.

Як видно із даних, наведених у табл. 3, переважно пацієнти з системним варіантом перебігу ЮІА з II групи мають порушення росту. Всі ці діти мали ранній дебют хвороби (до 5-річного віку), персистуючу запальну активність, навіть при застосуванні ГК, тривалу неефективність стандартної базисної терапії до призначення ІБП, а на початок прийому ІБП вже мали затримку росту та випередження кісткового віку порівняно з паспортним. Так, 4 дітини з субнанізмом та 1 з нанізмом мали випередження кісткового віку приблизно на 4 роки, що асоційоване з передчасним закриттям зон росту. Можливо, під впливом активного запального процесу відбувається прискорене закриття зон росту, що потенційно може провокувати або поглиблювати вже існуючий дефіцит зросту та негативно впливати на кінцевий зріст кожної окремої дитини з даним явищем. У 7 дітей з низькорослістю кістковий вік лише на 1–2 роки випереджав паспортний, а у 35 дітей без відхилень у рості при рентгенографії кистей кістковий вік відповідав паспортному, у 3 було виявлено затримку окостеніння на 1–2 роки, що не впливала на показники фізичного розвитку.

В 17 дітей (10 з них мали порушення росту) було визначено інсуліноподібний фактор росту 1 в сироватці крові. В усіх пацієнтів показники ІФР-1 відповідали нормам для даного віку.

Необхідно зазначити, що жодна дитина з дебютом системного варіанта ЮІА (5), якій своєчасно була призначена ІБТ, не мала відставання у фізичному розвитку.

Відзначено тенденцію, що діти, які приймали ІБП в комплексному лікуванні, досягли вірогідно вищих відносних показників кінцевого зросту ($U = 1$, $p = 0,005$). Так, у даній групі хворих відносний показник кінцевого зросту є на 6,6 % більшим порівняно з I групою, де застосовувався лише метотрексат.

Дітям з обох груп, які після досягнення 18-річчя переходили під спостереження дорослих ревматологів, було розраховано відносний показник кінцевого зросту щодо величини належного згідно із статтю, виражений у відсотках. Для обчислення орієнтовного кінцевого зросту використовувалися такі формули:

— для хлопчиків: (зріст батька + зріст матері) : 2 + 6,5 см;

— для дівчаток: (зріст батька + зріст матері) : 2 – 6,5 см [19].

У I групі показник кінцевого зросту було оцінено в 5 дітей (–3,6 [–5,8; 1,0] %), у II – в 7 (3,0 [–1,0; 4,5] %); показники наведені у вигляді медіани [5-й, 95-й процентиля].

Отже, своєчасне призначення ІБП (блокатори ІЛ-6 та ФНП- α) асоціюється з покращенням показників росту, що підтверджується й роботами іноземних авторів [20, 21]. Як наслідок, дослідження, проведені до широкого використання метотрексату або біологічних препаратів, можуть більше не бути актуальними для сьогоденної популяції хворих на ЮІА.

При оцінці статури за ІМТ у 19 хворих (13,4 %) виявлено дефіцит ваги (11 дітей з I та 8 з II групи), у 8 (5,6 %) — надлишок ваги (3 — з I, 5 — з II групи), у 7 (4,9 %) — ожиріння (3 — з I, 4 — з II групи). Більшість дітей з надлишком ваги або ожирінням не мали в анамнезі тривалого прийому ГК, а демонстрували

Таблиця 3. Характеристика відхилень у зрості та темпів росту хворих на ЮІА при використанні різних комплексів лікування

Групи з кількістю обстежених (n)	Розподіл за варіантом хвороби	Кількість дітей з відхиленнями у рості, абсолютна кількість (n)				Відносна швидкість росту за рік [^] , медіана (5-й; 95-й процентиля), %
		Загальна кількість дітей з показником зросту нижче –1 SD	Показники з поділом за ступенем відхилень			
			від –1 до –2 SD	від –2 до –3 SD	менше –3 SD	
I, 70	Олігоартикулярний	0	0	0	0	10 (–41; 32)
	Поліартикулярний	5	4	1	0	–10 (–91; 133)
	Системний	1	0	1	0	–42 (–103; 138)
II, 72	Олігоартикулярний	0	0	0	0	12 (–10; 62)*
	Поліартикулярний	1	0	1	0	20 (–23; 240)**
	Системний	5	3	1	1	–11 (–98; 65)

Примітки: [^] — показник швидкості росту за попередній рік щодо належної величини згідно з віком та статтю (%); * — $p < 0,01$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи; ** — $p < 0,001$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи.

Таблиця 4. Дані динамометрії хворих на ЮІА залежно від лікувальної схеми та форми хвороби

Група, кількість обстежених (n)	Розподіл за формами хвороби (n)	Кількість дітей з показником динамометрії нижче -1 SD	
		Абсолютна кількість (n)	Відносна кількість (%)
I, 46	Олігоартикулярна (17)	1 з олігоартикулярною поширеною формою	$5,9 \pm 5,7$
	Поліартикулярна (24)	16	$66,7 \pm 9,6^*$
	Системна (5)	2	$40,0 \pm 21,9$
II, 63	Олігоартикулярна (21)	2, із них 1 з олігоартикулярною поширеною формою	$9,5 \pm 6,4$
	Поліартикулярна (25)	8	$32,0 \pm 9,3^*$
	Системна (17)	10	$58,8 \pm 11,9$

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

дисбаланс споживання і витрат енергії на тлі спадкової схильності або без неї.

Динамометрію проведено 109 дітям (46 — з I групи, 63 — з II групи), детальні відомості відображені в табл. 4.

Як видно із даних, наведених в табл. 4, спостерігається вірогідна різниця у кількості пацієнтів зі зниженою м'язовою силою за даними ручної динамометрії між групами хворих з поліартикулярною формою хвороби на стандартній та імунобіологічній терапії відповідно.

Загалом при олігоартикулярній формі хвороби 3 пацієнти (7,9 %) з 38 мали показник динамометрії нижче -1 SD, при поліартикулярній — 24 (49,0 %) з 49, при системній — 12 (54,5 %) з 22. При оцінці цих даних виявлено, що вірогідно більша кількість дітей як з поліартикулярною, так і з системною формами хвороби ($p < 0,001$) мають порушення м'язової сили порівняно з хворими на олігоартрит. У останніх в анамнезі або при зверненні наявне ураження переважно суглобів нижніх кінцівок. Усі діти з поліартикулярною формою захворювання в анамнезі мали артрити кистьового суглобу та/або дрібних суглобів кистей. Це твердження збігається з даними, отриманими нами в попередній роботі на меншій кількості осіб, які брали участь у дослідженні [1].

Згідно з множинним регресійним аналізом, СПА сJADAS-27 вірогідно має обернений кореляційний зв'язок з показником зросту, вираженим в SD ($\beta = -0,4$, $p = 0,005$), та показником відносної швидкості росту за рік ($\beta = -0,62$, $p = 0,000009$); таким чином, чим більший сумарний показник активності хвороби, тим більшою є затримка швидкості зростання та зросту. Залежності між даними показниками та тривалістю хвороби, її дебютом, сумарною дозою прийому ГК, показником запальної активності хвороби на момент звернення сJADAS-27 не виявлено.

Хронічне запалення може призводити не лише до зниження показників росту, але й до затримки фізичного розвитку, що потребує агресивно-активного контролю перебігу хвороби. Надмірно консервативно-обережна лікувальна тактика при ЮІА може бути небезпечною. Спочатку процес є оборотним, та при довготривалому неконтрольованому перебігу хвороби

виникають необоротні зміни — низькорослість, а іноді субнанізм і нанізм, що значно погіршують соціальну адаптацію пацієнтів.

Висновки

1. Необхідним є активний контроль над перебігом хвороби, оскільки хронічне запалення призводить до порушення росту (згідно з множинним регресійним аналізом, СПА сJADAS-27 вірогідно обернено корелює як з показником зросту, так і з відносною швидкістю росту за рік).

2. Порушення росту є важливим ускладненням ЮІА, особливо при резистентних формах хвороби або неадекватному її менеджменті, з істотними залученнями як соматичного, так і психосоціального здоров'я, проте у даний час лише у 8,5 % пацієнтів виявлено показник зросту менше -1 SD порівняно з 40,7–68,3 % у попередні роки.

3. При використанні в схемі лікування ІБП відносна швидкість росту є вірогідно вищою у пацієнтів як з олігоартикулярною ($p = 0,009$, $U = 225,5$), так і з поліартикулярною ($p = 0,0001$, $U = 222,5$) формами хвороби, що пов'язане з більш ефективним контролем активності хвороби при застосуванні блокаторів прозапальних цитокінів.

4. Діти з поліартикулярним (49,0 %) та системним (54,5 %) варіантами перебігу ЮІА мають порушення м'язової сили, що необхідно враховувати при призначенні реабілітаційних заходів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Marushko TV, Holubovska YuYe. Features of physical development and musculoskeletal status in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Zbirnyk naukovykh prac' spivrobotnykiv NMAPO imeni PL Shupyka*. 2018;(30):282–296. (in Ukrainian).
2. Žuber Z. Oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis as the most common cause of disability of children and young adults. *Reumatologia*. 2019;57(4):189–191. doi:10.5114/reum.2019.87607.

3. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 1:20–25. doi:10.1159/000229759.
4. Seraia VA. Dinamika rosta u detei iuvenil'nym idiopaticheskim artritom na fone razlichnykh rezhimov terapii. Diss. kand. med. nauk [Growth dynamics in children with juvenile idiopathic arthritis against the background of various treatment regimens. PhD in Med Sci diss.]. Moscow; 2018. 155 p. (in Russian).
5. Umlawska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Med Sci.* 2010;6(1):19–23. doi:10.5114/aoms.2010.13501.
6. Woo PM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12 Suppl 10:S87–S90.
7. Świdrowska J, Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Stańczyk J, Smolewska E. Influence of biologic therapy on growth in children with chronic inflammatory connective tissue diseases. *Reumatologia.* 2015;53(1):14–20. doi:10.5114/reum.2015.50552.
8. Mehls O, Himmele R, Hömme M, Kiepe D, Klaus G. The interaction of glucocorticoids with the growth hormone-insulin-like growth factor axis and its effects on growth plate chondrocytes and bone cells. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 6:1475–1482.
9. McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):53–60. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.11.002.
10. Guzman J, Kerr T, Ward LM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):68. doi:10.1186/s12969-017-0196-7.
11. Boyko YaYe, Grytsyuk II, Buriak TV. Analysis of growth retardation origin in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2006;(24):70–73. (in Ukrainian).
12. Berezhnoy VV, Marushko TV, Glyadelova NP, German AB, Lisovets TV. Growth disturbances in children with Juvenile rheumatoid arthritis. 2015;(11):90–102. (in Russian).
13. Oshlyanska OA, Melanchuk A. Features of physical development in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2019;(76):52–57. (in Ukrainian).
14. Simon D. Inflammation and growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51 Suppl 3:S133–S134. doi:10.1097/MPG.0b013e3181f7feef.
15. Shiff NJ, Brant R, Guzman J, et al. Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):113–121. doi:10.1002/acr.21785.
16. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr.* 2009;48(5):315–322. doi:10.1007/s00394-009-0017-y.
17. Sandstedt E, Fasth A, Eek MN, Beckung E. Muscle strength, physical fitness and well-being in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the effect of an exercise programme: a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11(1):7. doi:10.1186/1546-0096-11-7.
18. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–392.
19. Ministry of Health of Ukraine. Order on April 27, 2006 № 254. On Adoption of Protocols for the Provision of Medical Care for Children in specialty Children's Endocrinology. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06/>. Accessed: April 27, 2006. (in Ukrainian).
20. Uetwiller F, Perlberg J, Pinto G, et al. Effect of biologic treatments on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(1):128–135. doi:10.3899/jrheum.130311.
21. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(2):275–286. doi:10.1080/14397595.2019.1574697.

Отримано/Received 24.03.2020

Рецензовано/Revised 04.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2020 ■

Information about authors

T.V. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>
 Yu.Ye. Holubovska, Post-graduate student at the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0199-1902>

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. The research funding institution is the MH of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Марушко Т.В., Голубовская Ю.Е.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Новая парадигма нарушения роста у больных ювенильным идиопатическим артритом

Резюме. Актуальность. Физическое развитие может нарушаться при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Причины нарушения роста при ЮИА зависят от комплекса факторов, связанных как с конституционно-генетическими особенностями детского организма, так и с патогенетическими механизмами заболевания и получаемой терапией. **Цель исследования:** оценить показатели физического развития больных ЮИА в зависимости от различных лечебных режимов для определения факторов, влияющих на его нарушение, с целью разработки рекомендаций, направленных на профилактику нарушения роста у данной категории детей. **Мате-**

риалы и методы. Оценены данные антропометрии (рост по коэффициенту стандартного отклонения (Standard Deviation Score — SDS)), показатель скорости роста за предыдущий год у 142 больных ЮИА, у части детей — данные динамометрии. Сравнение полученных результатов проведено с использованием как параметрических (t-критерий Стьюдента), так и непараметрических (U-критерий Манна — Уитни) методов, а корреляционная связь между показателями изучена с использованием множественного регрессионного анализа. **Результаты.** В ходе исследования ни у одного ребенка с олигоартикулярным вариантом течения ЮИА отклонений в росте

не было обнаружено. У 12 пациентов (8,5 %) из обеих групп выявлены нарушения физического развития (показатель роста меньше -1 SD): в 1/2 случаев — при системной форме болезни (6), у другой половины — при полиартикулярной (6). При использовании в схеме лечения иммунобиологических препаратов относительная скорость роста достоверно выше у пациентов как с олигоартикулярной ($U = 225,5$, $p = 0,009$), так и с полиартикулярной ($U = 222,5$, $p = 0,0001$) формами болезни. Согласно результатам множественного регрессион-

ного анализа, чем выше суммарный показатель активности болезни, тем больше задержка в скорости роста. Дети с полиартикулярным (49,0 %) и системным (54,5 %) вариантами течения ЮИА имели нарушения мышечной силы. **Выводы.** Выявление нарушения роста является основой углубленного обследования и пересмотра терапии больных ЮИА. Степень активности болезни влияет на показатели роста.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; физическое развитие

T.V. Marushko, Yu.Ye. Holubovska

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

A new paradigm of physical development disorder in patients with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. The natural processes of the physical development in a pediatric patient are disturbed by juvenile idiopathic arthritis (JIA). The causes for this are found to originate from the disease pathogenesis, the developmental characteristics of the child's body, and the chosen JIA therapy. The objective was to evaluate the physical development indices in our JIA patients depending on various treatment regimens in order to synthesize optimal recommendations aimed at preventing growth impairments in this category of patients. **Materials and methods.** Anthropometry data (growth by Standard Deviation Score), the growth rate for the previous year in 142 patients with JIA, and hand dynamometry in some children were evaluated. The results were compared using both parametric (Student's t-test) and non-parametric (Mann-Whitney U test) methods, and the correlation was studied by multiple regression analysis. **Results.** There was no child with oligoarticular form of the disease diagnosed with

growth delay during the study. Physical development disorders (height less than -1 SD) were detected in 12 patients (8.5 %) from both groups: in 6 — with the systemic form and in another 6 individuals — with the polyarticular form. When using immunobiological agents (disease-modifying anti-rheumatic drugs), the relative growth velocity was significantly higher in patients with both oligoarticular ($U = 225.5$, $p = 0.009$) and polyarticular ($U = 222.5$, $p = 0.0001$) forms of the disease. According to the results of multiple regression analysis, the higher was the total disease activity score, the greater was the growth delay. Children with polyarticular (49.0 %) and systemic (54.5 %) forms of JIA had impaired muscle strength. **Conclusions.** The identification of growth disorders is the basis of an in-depth examination and treatment arrangements in patients with JIA. The degree of disease activity affects growth rates.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; physical development