

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ
ЈЗУ КЛИНИКА ЗА ДЕТСКИ БОЛЕСТИ – СКОПЈЕ



**КЛИНИЧКИ И ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО
ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС**

Докторска дисертација

Кандидат

ас. д-р Марија Нешковска-Шуменковска

Ментор

проф. д-р Аспазија Софијанова

Скопје, 2025

ИЗРАЗУВАМ ГОЛЕМА БЛАГОДАРНОСТ ЗАРАДИ ПОДДРШКАТА ПРИ ИЗРАБОТКАТА НА ОВАА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА НА:

1. Моето семејство и сопругот Јовица со децата Магдалена и Љупчо кои безрезервно ме поддржуваа при изработката на овој докторски труд,
2. Проф. д-р Розана Кацарска и проф. д-р Констандина Кузевска-Манева заради поддршката во изработката на целокупната докторска дисертација. Заедно ги прегледувавме и учествувавме при третман и дијагноза на пациентите со јувенилен идиопатски артритис,
3. Мојата менторка проф. д-р Аспазија Софијанова за поддршката при изработката на докторската дисертација,
4. Докторите од Клиниката за адултна ревматологија за консултациите во врска со нашите пациенти, како и можност да земам учество во едукацијата за ехографските школи организирани на нивната клиника,
5. Институтот за имунологија и хумана генетика што ги изработија HLA-B и HLA-DRB1, како и IL-1, IL-6, TNF-alfa анализите на нашите пациенти,
6. Докторите од Клиниката за ортопедски болести заради заедничките прегледи на нашите пациенти со јувенилен идиопатски артритис.

Најчесто употребувани кратенки :

JIA – јувенилен идиопатски артритис (Juvenile idiopathic arthritis)

ILAR – Интернационална лига против ревматизам (International League of Associations for Rheumatology)

IL – интерлеукин (interleukin)

TNF-alfa – тумор-некротизирачки фактор алфа (tumor necrosis factor)

ACR – Американски совет за ревматологија (American College of Rheumatology)

ANA – антинуклеарно антитело (antinuclear antibody)

RF – ревматоиден фактор (rheumatoid factor)

CCP – цикличен цитрулиниран пептид (Cyclic Citrullinated peptide)

MHC – мајорен комплекс на хистокompatibilност (Major histocompatibility complex)

HLA – хуман леукоцитен антиген (Human leukocyte antigens)

EULAR – European League Against Rheumatism (Европска лига против ревматизам)

OR – Odds Ratio

MIF – Macrophage migration inhibitory factor (макрофаген миграциски инхибиторен фактор)

Содржина

АПСТРАКТ	5
1. ВОВЕД.....	7
1.1. Инциденција и преваленција на јувенилен идиопатски артритис.....	8
1.2. ПАТОФИЗИОЛОШКИ И ИМУНОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС	9
1.2.1. Патофизиологија на цитокините	11
1.3. КЛАСИФИКАЦИЈА НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС.....	12
1.4. КЛИНИЧКИ ОДЛИКИ НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС.....	14
1.4.1. Системска форма на јувенилен идиопатски артритис (sJIA)	14
1.4.2. Олигоартикуларна форма	15
1.4.3. Полиартикуларна форма	15
1.4.3. Псоријатичен артритис	15
1.4.4. Ентезитис поврзан артритис	15
1.4.5. Недефиниран артритис	16
1.5. ВОНЗГЛОБНИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС	16
1.6. Лабораториски анализи кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис.....	19
1.7. Imaging методи.....	20
1.8. Тераписки пристапи во третманот на ЈИА	23
2. ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА.....	32
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	33
3.1. Материјали	33
3.2. МЕТОДИ	33
3.3. Статистика	35
4. РЕЗУЛТАТИ	37
5. ДИСКУСИЈА.....	69
6. ЗАКЛУЧОК	76
7. ЛИТЕРАТУРА.....	80

АПСТРАКТ

Клинички и епидемиолошки карактеристики на пациентите со јувенилен идиопатски артритис (ЈИА)

ЈЗУ Клиника за детски болести – Скопје

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Мотив: Јувенилниот идиопатски артритис претставува највообичаен тип на артритис во детската возраст. Мотив за изработка на студијата е да се направи евалуација на пациентите преку ретроспективно-проспективна студија која се одвиваше на ЈЗУ Клиника за детски болести – Скопје од 2018 до 2024 година. Во студијата се врши анализа на клиничките и епидемиолошките карактеристики на пациентите со јувенилен идиопатски артритис преку евалуација на демографските, клиничките, лабораториските и генетските карактеристики на болеста.

Цел: Цел на студијата е да се одреди застапеноста на различни типови на јувенилен идиопатски артритис во Република Македонија и нивната клиничка експресија до 16-годишна возраст, потоа да се одредат демографските карактеристики преку дистрибуција на пол, возраст и националност како и да се одреди активноста/неактивноста на болеста преку ДАС-28 скор. Преку прикажување на нивото на проинфламаторните цитокини IL-1, IL-6, TNF-alfa во серумот да се одреди соодветна терапија. Исто така преку одредување на HLA-B и HLA-DRB1 генотипизација кај пациентите да се увиди нивната поврзаност со поттипот на болеста. **Материјал и методи:** Во нашата студија во периодот 2018-2024 година анализиравме 35 медицински истории на пациенти кои се следат со дијагноза јувенилен идиопатски артритис на Одделот за ревматологија и кардиологија на Клиниката за детски болести – Скопје. Кај сите 35 пациенти се реализираше HLA-типизација на HLA-B и HLA-DRB1-локусите, а кај истите пациенти се изврши и профилирање на цитокини IL-1, IL-6, TNF-alfa на Институтот за имунологија и хумана генетика. Исто така се одреди ДАС-28 скор за процена на активноста/неактивноста на болеста. **Резултати:** По анализа на податоците на медицинските истории на пациентите заклучивме дека преовладува женскиот пол, возраста беше меѓу 10 и 11 години. Кај пациентите најзастапена беше полиартикуларната форма на јувенилен идиопатски артритис. По анализа на ДАС-28 скор кај сите 35 пациенти се увиде дека под дејство на терапијата која се спроведуваше кај нашите пациенти се постигна ремисија. **Заклучок:** Јувенилниот идиопатски артритис е болест со хетерогена група на симптоми. За таа цел кај овие пациенти е потребен мултидисциплинарен пристап од педијатриски ревматолог, адултен ревматолог, ортопед, офталмолог. Потребна е и психолошка поддршка на овие семејства. Крајната цел е со соодветна терапија и следење на овие пациенти да им се овозможи подобар квалитет на живот.

Клучни зборови: јувенилен идиопатски артритис, ХЛА-генотипизација, ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-алфа.

Abstract

Clinical and epidemiological characteristics of the patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

University clinic for children diseases- Skopje, Medical faculty

SS.Cyril and Methodius University in Skopje

Motivation : Juvenile idiopathic arthritis is most common type of arthritis in the childhood. Motivation for this study is to make evaluation of the patients through retrospective-prospective study. Study was realized on department for rheumatology on University Clinic for children's diseases Skopje from 2018- 2024. By analysis of clinical and epidemiological data of patients with juvenile idiopathic arthritis, we made evaluation of demographic, clinical, laboratory and genetic characteristics of the disease. **Aim**: Aim of this study is to determine different types of juvenile idiopathic arthritis in R. Macedonia and their clinical expression till 16 years old, and then to determine demographic characteristics through distribution of gender, age of the patients, nationality. Activity/or remission of the disease by determination of DAS28 score. The level of proinflammatory cytokines IL1, IL6, TNF alpha in the serum is useful for targeting of the appropriate therapy. Determination of HLA- B and HLA-DRB1 genotyping in the patients is useful for their connection with their subtype of the disease. **Materials and methods**: In goal to input new markers for therapeutic, prognostic and clinical following of the patients, after evaluation from 103 medical histories we distinct 35 of them (patients are evaluated from 2018-2024). Histories are from patients with diagnosis Juvenile idiopathic arthritis. These patients have been followed on the rheumatology and cardiology department on the University Clinic for children disease in Skopje. In all 35 patients we realized HLA genotyping of HLA- B and HLA -DRB1 loci. In these patients we also made profiling of proinflammatory cytokines IL1, IL6, TNF alpha. Both analyses are made on Institute for immunology and human genetics on Medical faculty in Skopje. For assessment of activity/remission of the disease we determine DAS28 score in all 35 patients. **Results** : After analyzing data from medical histories of the patients we made conclusion that among them dominate female gender, the age of the patients was between 10 and 11 years. Polyarticular form of the juvenile idiopathic arthritis was most common in the patients. After analyzing DAS score in all patients we made conclusion that after therapy which our patients are taking all have remission. **Conclusion**: Juvenile idiopathic arthritis is disease with heterogeneous symptomatology. In that propose these patients need multidisciplinary approach from pediatric rheumatologist, adult rheumatologist, orthopedic and ophthalmology specialists. These patients need psychological support for the families. Our goal is with appropriate therapy and following these patients to have good quality of the life.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, HLA genotyping ,IL1,IL6,TNF alpha

1. ВОВЕД

Јувенилниот идиопатски артритис претставува највообичаен тип на артритис во детската возраст. Терминот јувенилен идиопатски артритис опфаќа хетерогена група на заболувања кои се карактеризираат со артритис кој претставува автоимуна болест и се јавува пред 16-тата година од животот^(1,2,3). Симптомите пред дијагностика на болеста како што е оток на зглобови, утринска вкочанетост, синовит може да траат меѓу четири и шест недели. Терминот автоимуно означува дека имунолошкиот систем кој би требало да се бори со различни патогени како вируси, бактерии и сл. го напаѓа сопственото тело и ткива. Ова предизвикува во телото да се ослободуваат инфламаторни хемикалии кои ја напаѓаат синовијата на зглобовите кои заради тоа произведуваат вишок флуид во нив што резултира со отежнато движење на зглобовите^(1,2,3).

Терминот идиопатски означува непознато, заради што и во науката нема сигурни докази поради што се појавува јувенилниот идиопатски артритис. Надворешни (околински) фактори вклучително инфективни причинители, вакцинации, антибиотици, недостиг од витамин Д, стрес и траума биле предложени како ризик-фактори. Инфективни фактори како вируси (*Epstein-Barr virus*, *Parvovirus B*, *Rubivirus*, *Hepatitis B virus*) и бактерии (*Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campilobacter spp*, *Streptococcus pyogenes*, *B. henselae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydophila pneumonia*) биле предложени како провокативни фактори за јувенилен идиопатски артритис. Гастроинтестиналните инфекции доведуваат до губење на диверзитетот на микробиомот на гастроинтестиналниот тракт и дисрупција на метаболизмот на триптофан со што се зголемува ризикот за ентезитис поврзан со артритис. Има студии кои укажуваат дека пушењето цигари на мајката за време на бременоста ја зголемува можноста за автоимун дисбаланс за време на феталниот развој водејќи кон ризик за појава на артритис кај детето по раѓањето. Во контраст изложени се и некои поволни фактори како доењето, близначката бременост кои може да доведат до намалување на ризикот од појава на јувенилен идиопатски артритис^(4,5,6). Неколку студии укажуваат на генетска асоцијација на јувенилниот идиопатски артритис. Генетската предиспозиција зависи од суптипот и е поделена на две групи: генетска предиспозиција поврзана со HLA-гени и гени кои не се HLA-асоцирани. Мета-анализите на генетската предиспозиција укажуваат на асоцијација со HLA-гените HLA-A02, HLA-DRB1, HLA-B најмногу за несистемските типови на јувенилен идиопатски артритис, додека системската форма на јувенилен артритис не е асоцирана со истите тие гени. Олигоартикуларната форма на јувенилен идиопатски артритис е асоцирана со HLA*A02 (ран почеток на болеста), HLAB*27 (доцен почеток на болеста), DRB1*11, DRB1*08, DRB1*02, DRB1*13, додека полиартикуларната група е асоцирана со DPB1*03, DRB1*08 и за RF+ ЈА, DRB1*04 и DRB1*01⁽⁷⁾. Главната асоцијација на ентезитис асоциран со артритис е HLA-B27, други гени за развој на ентезитис асоциран со артритис се DRB1*01, DQA1*01, DQB1*05. HLA-B27 е пронајден и во доцната фаза на псоријатичен артритис. Генетската предиспозиција водена од не HLA асоцирани гени има клучна улога во инфламаторниот одговор водејќи до ткивна деструкција. Гените кои ги кодираат цитокините TNF, IL-2, IL-10, IL-6, макрофаген миграторен инхибициски фактор (МИФ), протеин-тирозин фосфатаза (PTPN22)

сигналниот трансдјусер и активатор на транскрипција (STAT) 4, водат до асоцијација со јувенилен идиопатски артритис^(7,8,9,10,11,12,13,14,15).

Клиничките карактеристики на болеста се хетерогени. Клинички се разликуваат повеќе форми на јувенилен идиопатски артритис: со зафаќање на еден зглоб (моноартикуларна форма), со зафаќање на 4 до 6 зглоба (полиартикуларна) и со зафаќање на повеќе од 6 зглобови (олигоартикуларна).

Како посебен тип се издвојува системската форма на јувенилен идиопатски артритис за која има податоци од литературата дека е предиспонирана со DRB1*04 HLA генотип и почеста е во Северна Европа. Кај овој суптип на јувенилен идиопатски артритис зафаќањето на зглобовите е проследено со пролонгирана фебрилност, особено карактеристична во вечерните часови со појава на некарактеристичен исип по кожата кој не е фиксиран. Можна е појава на хепатоспленомегалија, перикардит, плеврит или перитонит.

Карактеристично е дека кај секој од овие типови на јувенилен идиопатски артритис (ЈИА), можно е присуство или отсуство на специфични ревматски антитела како: ANA, anti-dsDNA, anti-CCP, anti-SSA, anti-SSB^(16,17). Според тоа може да се заклучи дека јувенилниот идиопатски артритис како хронична болест се одликува со суптипови кои се со позитивни или негативни ревматски антитела.

1.1. Инциденција и преваленција на јувенилен идиопатски артритис

Инциденцијата и распространетоста на јувенилниот идиопатски артритис варира во зависност од географската распределба и етничката припадност. Има податоци за инциденција и преваленција во Европа и северноамериканската популација која рангира од 2-20/100000 и од 16 до 150 на 100.000 жители. Во западните земји олигоартритисот е највообичаен суптип, додека полиартритисот доминира во Костарика, Индија, Нов Зеланд и Јужна Африка. Во Азија системскиот артритис се смета дека партиципира во голем дел на артритите во детството. Во Индија, Мексико и Канада е голема инциденцијата на ентезитис поврзан со артритис форма на јувенилен идиопатски артритис (entesitis-related arthritis –ERA). Кај оваа популација е регистрирана висока фреквенција на HLA-B27 генотип. Поширок увид во светската варијабилност на фенотиповите на јувенилен идиопатски артритис произлегол од мултинационалната студија за епидемиологија, третман и следење на исходот на артритисот во детството (ЕРОСА Study), која вклучила околу 9.000 пациенти од 42 земји на 5 континенти⁽¹⁸⁾. Потенцијалната улога на фенотипската варијабилност на јувенилниот идиопатски артритис меѓу раси и етнички групи во објаснувањето на генетската предиспозиција била дискутабилна. Во земјите на Средниот Исток и Саудиска Арабија, Оман и Египет има само скудни податоци кои сугерираат преваленција од 3,43 до 20 случаи на 100.000 жители^(18,19,20,21,22).

Заради хетерогеноста на дијагнозата не е возможно секогаш да се пресмета точната инциденција. Во нашата студија исто така не може да се одреди точна инциденција, но е забележано дека имавме просечно по 2 до 3 случаи годишно за времетраењето на

нашата студија. Се забележа нешто зголемен број на случаи на јувенилен идиопатски артритис по пандемијата со Ковид-19.

1.2. ПАТОФИЗИОЛОШКИ И ИМУНОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС

Патогенезата на јувенилниот идиопатски артритис вклучува комплекс на хуморални и целуларни реакции вклучувајќи формирање на имуни комплекси, васкуларни реакции и инфилтрација со лимфоцити и моноцити во синовиумот. Овие инфилтрирачки клетки и синовиоцити ослободуваат проинфламаторни медијатори, вклучително и IL-6, IL-1, TNF-alfa. Присуството на автоантитела како антицикличен цитрулиниран пептид (anticyclic citrullinated peptide-anti ccp) и зголемено ниво на ЦРП многу години пред појавата на клиничките симптоми ја сугерира улогата за дисрегулација на имунолошкиот одговор во патогенезата на оваа болест. Различни студии донесуваат заклучоци дека генетската предиспозиција кон јувенилниот идиопатски артритис е детерминирана од мајорниот хистокompatибилен систем кој се состои од повеќе различни локуси, кои се организирани во различни класи и тоа според структурата и функциите на продуктот (антигенот кој го кодираат).

Гените на локусот HLA A, B, C ги кодираат антигените од класа I

Гените на локусот HLA DP, DR, DO, DQ, ги кодираат антигените од класа II. При наследување, секоја единка наследува 3 главни изотипа на антиген II класа MHC:

- HLA-DR
- HLA-DQ
- HLA-DP

Најчеста предиспозиција за јувенилен идиопатски артритис има со алели од HLA-DR локусот. Олигоартикуларната форма на ЈИА и псоријатичен ЈИА се карактеризирани со автореактивен антиген специфични Т-клетки и високи титри на автоантитела. Овие форми на ЈИА типично покажуваат висока асоцијација со MHC класа 2 алели сугерирајќи клучна улога за CD4+, T helper (Th cells). Асоцијација на HLA класа 2 и присуство на ANA сугерира дека адаптивен имунолошки одговор е предоминантен во патогенезата на олигоартикуларната форма на ЈИА. Утврдено е дека HLA **DRB1*08** е строго предиспонирачки фактор за олигоартикуларна и полиартикуларна форма на болеста.⁽⁷⁾ **HLA-DRB1*01** и **HLA-DRB1*04** би можеле да бидат предиспонирачки фактор за ревма фактор (РФ) позитивни форми на јувенилен идиопатски артритис. HLA-DRB1*11 била потврдена за предиспозиција кон олигоартикуларна форма на ЈИА^(8,9). HLA-DRB1*04 има придонес за појава на системска форма на ревматоиден артритис. HLA-DRB1 *15 и еозинофилија се јавуваат кај пациенти со системска форма на јувенилен идиопатски артритис.

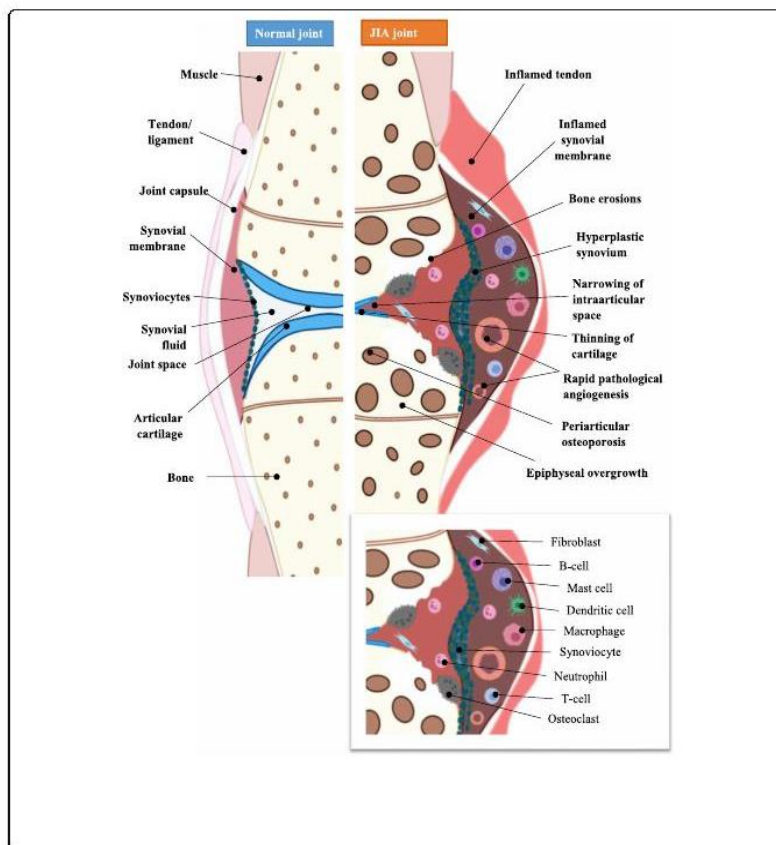
HLA-B алелот B*08:01, B*39:01, B*38:01 заедно со B*27:05 се повеќе асоцирани со псоријатичен артритис.

Кај деца појавата на HLA-B27 е поврзана со јувенилен идиопатски артритис со ентезитис, како и појава на олигоартритис и полиартритис кај девојчиња.

Во поново време е откриено дека HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*13 се поврзани со појава на увеитис.

Кај болни со моноартикуларен или олигоартикуларен почеток на болеста со статистички значајна разлика преовладуваат антигени од II класа и тоа DR5 и DRB8^(7,8,9,10).

Слика бр. 1 – Разлика меѓу нормален зглоб и зглоб зафатен со јувенилен идиопатски артритис



Патолошкиот процес кај зглобот зафатен со јувенилен идиопатски артритис се карактеризира со неконтролирана пролиферација на синовиоцити што резултира со задебелување на синовијалната мембрана.

Утврдено е дека HLA **DRB1*08** е строго предиспонирачки фактор за олигоартикуларна и полиартикуларна форма на болеста. **HLA-DRB1*01** и **HLA-DRB1*04** би можеле да бидат предиспонирачки фактор за ревма фактор (РФ) позитивни форми на јувенилен идиопатски артритис. HLA-DRB1*11 била потврдена за предиспозиција кон олигоартикуларна форма на ЈИА, додека HLA-DRB1*04 има придонес за појава на системска форма на ревматоиден артритис кај адулти. HLA-DRB1*15 и еозинофилија се јавуваат кај пациенти со системска форма на јувенилен идиопатски артритис. HLA-B алелот B*08:01, B*39:01, B*38:01 заедно со B*27:05 се повеќе асоцирани со псоријатичен артритис ^(7,8,9,10,11). Кај деца појавата на HLA-B27 е поврзана со јувенилен

идиопатски артритис со ентезитис, како и појава на олигоартритис и полиартритис кај девојчиња⁽¹²⁾. Во поново време е откриено дека HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*13 се поврзани со појава на увеитис⁽¹³⁾. Кај болни со моноартикуларен или олигоартикуларен почеток на болеста со статистички значајна разлика преовладуваат антигени од II класа и тоа DR5 и DRB8. Гените на локус C2, BF, C4R, C4B, 20HA и 24-OHB (ензими кои учествуваат во синтезата на алдостеронот и TNF α и β) ги кодираат гените од III класа.

Анемија на хроничитет

Друг механизам на анемија кај ревматолошките болести вклучува дефицит на железо и влошена апсорпција на витамин B12, а и двете појави се должат на гастроинтестинални манифестации кои водат до намалена апсорпција на железото и витаминот B12.

Кај други пациенти била најдена автоимуна хемолитичка анемија. Можеме да заклучиме дека анемијата во ревматолошките болести е мултифакториелно предизвикана и потенцијално може да биде индикативна за малигнитет и премалигна состојба, заради што треба да биде следена кај пациентите со јувенилен идиопатски артритис и бара соодветен третман⁽²⁵⁾.

1.2.1. Патофизиологија на цитокините

Во јувенилниот идиопатски артритис цитокинската мрежа е составена од бројни цитокини присутни во крвта и во синовиумот. Цитокините се протеини со мала молекуларна маса кои го регулираат растот и диференцијацијата на клетките на имунолошкиот систем. Тие го регулираат опсегот и должината на воспалителниот одговор. Врзувајќи се за специфични површински рецептори, цитокините своето локално влијание го остваруваат паракрино или аутокрينو. Цитокините имаат повеќекратно биолошко дејство (плеотропни се) и меѓусебно се поврзани во регулаторна мрежа.

Нивното анализирање може да послужи за одредување на тежината на клиничката слика како и траењето на болеста. Во ревматолошките болести поважни претставници од оваа група се:

IL-1 – го излучуваат макрофагите, но и многу други клетки како: фибробласти, ендотелни клетки, кератиноцити, дендритични клетки, B и T лимфоцити. Досега се изолирани 2 гена за IL-1 кои кодираат две антигенски различни форми IL-1 α и IL-1 β кои имаат практично исто дејство. За пациентите со јувенилен идиопатски артритис е важна функцијата на IL-1 β , бидејќи неговото ниво е во зголемени концентрации. Експресија на IL-1 β кај системска форма на ревматоиден артритис може да резултира со треска, анорексија, хиперсензитивна болка, деструкција на зглобови, васкулитис и тромбоза. Ова се случува бидејќи IL-1 е ендеген пироген кој стимулира синтеза на простагландини, ги активира невроендокрините клетки и предизвикува зголемена температура, сомноленција и анорексија кај пациентите.

IL-6 – структура, фамилија и рецептори

IL-6 е 26kDa гликопептид чиј ген е најден на 7. хромозом. Тој е продуциран од различни типови на клетки како Т и Б клетки, моноцити, фибробласти, остеобласти, мезенгеални клетки како и некои туморски клетки. Има широк спектар на биолошки дејства. Кај пациенти со ревматоиден артритис зголемени нивоа на IL-6 се најдени во синовијалната течност и мембрани што се доведува во врска со поликлонската активност на плазма-клетките кои произведуваат автоантитела. Зголемени нивоа на IL-6 кој во серумот се врзува за $\alpha 2$ -макроглобулин се најдени кај деца со системска форма на јувенилен идиопатски артритис (M.Still). Овие зголемени вредности се доведуваат во врска со кривата на треската и активноста на болеста.

Редукција на нивото на IL-6 во првите 12 месеци се означува како добар прогностички маркер во однос на клиничкиот и терапискиот одговор.

IL-6 зема улога во адаптивниот имунолошки одговор, учествува во преминот на болеста од акутна во хронична фаза. За разлика од останатите цитокини, IL-6 може да ги активира клетките преку двата механизми – преку рецептори кои се врзуваат за мембраната (IL-6R) и преку солубилните рецептори (sIL-6R).

TNF- α е проинфламаторен цитокин кој игра клучна улога во регулација на инфламаторниот одговор кај ревматоидниот артритис. Припаѓа на групата клеточни токсини. Разликуваме TNF- α (Каhektin) и TNF- β (limfotoksin). Гените за TNF- α и TNF- β се клонираат и се наоѓаат на 6. хромозом. TNF- α како и IL-1 поттикнува респорпција и ја кочи синтезата на протеоглигани, па предизвикува деструкција на `рскавиците кај болни со јувенилен идиопатски артритис. Главно е продуциран од моноцити, макрофаги, но исто така и од Б-клетки, Т-клетки и фибробласти. Тој е еден од клучните цитокински молекули кои предизвикуваат инфламација кај РА. Тој е автокрин стимулатор и добро познат потентен паракрин индукер на други инфламаторни цитокини вклучувајќи IL-1, IL-6, IL-8 и гранулоцитен-моноцитен колонистимулирачки фактор (GM-CSF). TNF- α игра доминантна улога во ревматоиден синовитис. Во култура на синовијална течност од пациенти со ревматоиден артритис блокирање на TNF- α сигнифакантно ја редуира продукцијата на IL-1, IL-6, IL-8 и GM-CSF.

Зголемени нивоа се видени и кај пациенти со системска форма на ЈИА.

TNF- α е зголемен и во други болести како: Kawasaki, системски васкулитис (nodosen perikarditis и Wegenerova granulomatoza)^(14,23,24.).

1.3. КЛАСИФИКАЦИЈА НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС

Последниве неколку декади биле предложени повеќе класификациони системи за хроничен артритис. Во 1972 година Американскиот совет за ревматологија (American Collegue of Reumatology ACR) болеста ја нарекле **јувенилен ревматоиден артритис**. Оваа класификација ги опфаќала системската, олигоартикуларната и полиартикуларната форма на болеста. Подоцна во 1977 година педијатрите кои припаѓале на Европската лига против ревматизам (Europian Leuge Against Rheumatism-EULAR) сметале дека претходната класификација дадена од ACR не ги опфаќа сите суптипови на болеста. Тие ја нарекле болеста **јувенилен хроничен артритис** со субгрупи на болеста како: олигоартикуларна, ревма фактор (РФ) позитивна олигоартикуларна форма, ревма фактор (РФ) негативна олигоартикуларна форма на јувенилен артритис, јувенилна спондилоартропатија, јувенилен анкилозантен спондилитис, јувенилен псоријатичен артритис, инфламаторна болест на цревата во корелација со артритис. Со цел да се формира интернационален класификационен систем за Европа и Америка, европските и американските ревматолози во 1995 година во Сантјаго ја формираат Интернационалната лига на асоцијации за ревматологија (International League of Associations for Rheumatology – ILAR). Тие ја нарекле болеста **јувенилен идиопатски артритис**. Првата ревизија на ILAR-критериумите е извршена во Дурбан во 1997 година, а потоа е направена и финалната ревизија во Едмонтон во 2001 година. Тоа е и последниот зачуван назив на болеста кој се користи и денес.

Класификација според Интернационалната лига на асоцијации за ревматологија

ILAR разликува 7 суптипа на јувенилниот идиопатски артритис (ЈИА):

1. Системски артритис (sJIA)
2. Олигоартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис (ЈИА) со своите подгрупи: перзистентна форма на јувенилен идиопатски артритис (заболени се до 4 зглоба во првите 6 месеци) и екстендирана форма на јувенилен идиопатски артритис (заболени се повеќе од 4 зглоба во првите 6 месеци од почетокот на болеста)
3. Ревма фактор (РФ) негативна полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис(ЈИА)
4. Ревма фактор (РФ) позитивна полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис (ЈИА)
5. Псоријатичен артритис
6. Ентезитис поврзан артритис
7. Недефинирана ЈИА

ILAR ги стратифицира суптиповите на автоимуни инфламаторни болести преку детерминирање на бројот на зафатени зглобови, присуство на системски симптоми, и детекција на ревматоиден фактор. Постојат повеќе причини поради кои ревматолозите

се стремат да го унифицираат терминот јувенилен идиопатски артритис. Една од причините е заради хармонизација на терминологијата помеѓу Европа и Северна Америка, а друга причина е заради формирање на заеднички инклузии и ексклузии критериуми за влез или излез на пациентите со дијагноза јувенилен идиопатски артритис во многубројни студии и истражувачки проекти⁽²⁶⁾.

1.4. КЛИНИЧКИ ОДЛИКИ НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС

1.4.1. Системска форма на јувенилен идиопатски артритис (sJIA)

Оваа форма на болеста е опишана за прв пат во 1897 година од страна на сер Џорџ Фредерик Стил кој дал приказ на 22 деца, од кои 12 биле со уникатна констелација на симптоми кои опфаќале хроничен артритис, аденопатија, спленомегалија и треска. Иницијално болеста го носи неговото име Силова болест, а подоцна е позната и под други називи како: системски јувенилен идиопатски артритис, сега овој ентитет е познат под името системски артритис. За да еден пациент може да го класифицираме во групата со системска форма на јувенилен идиопатски артритис мора да исполнува некои критериуми предложени од ILAR-класификацијата. Овие критериуми се инклузии и ексклузии.

Инклузиите критериуми вклучуваат возраст под 16 години и да има артритис на еден или повеќе зглобови, на кој артритис му претходи треска или оди заедно со треска во последните две недели, нотирано како секојдневно, а секако е нотирано во последните три дена придружено со една од следниве појави: повремени нефиксирани еритематозни исипи, генерализирано зголемување на лимфните јазли, хепатомегалија и/или спленомегалија, серозитис (од серозити кај овие пациенти најзастапен е перикардитис).

Ексклузиите критериуми вклучуваат псоријаза или историја на псоријаза кај роднини од прво колено. HLA-B27 позитивно машко дете на возраст од 6 години, анкилозантен спондилитис, артритис во корелација со ентезитис, преден увеитис.

Кај пациентите со системска форма на јувенилен идиопатски артритис може да се манифестира компликација наречена макрофаген агрегационен синдром (MAC), кој може да биде и летален. Критериумите за MAC опфаќаат:

1. Фебрилен пациент со феритин $> 684 \text{ ng/ml}$, и што и да е од следново: тромбоцити $< 181 \times 10^9$, ALT > 48 , триглицериди $> 156 \text{ mg/dl}$, фибриноген $< 360 \text{ mg/dl}$. Ова се нови класификациони критериуми за макрофаген агрегационен синдром (MAC).

Бидејќи пациентите со системска форма на јувенилен идиопатски артритис покажуваат различна клиничка манифестација во однос на класичните форми на јувенилен

идиопатски артритис, во науката почнува да се поставува прашањето дали оваа група на пациенти е поблиска и според клиничките и според генетските констелации до автоинфламаторните болести и дали во иднина со некоја нова класификација би била таму категоризирана. Сепак, потребни се дополнителни студии кои би ја потврдиле оваа претпоставка^(27,28,29,30,31,32).

1.4.2. Олигоартикуларна форма опфаќа 50-80 % од сите деца со хроничен артритис во Северна Америка и европската бела популација. На почетокот од болеста може да е зафатен само еден зглоб, тоа е моноартикуларната форма на болеста, а потоа со тек на време да бидат зафатени и до 4 или повеќе зглобови во првите 6 месеци од почетокот на заболувањето. Моноартикуларната форма на болеста започнува постапно, најчесто на еден зглоб кој на почетокот е само болен, а потоа доаѓа до инфламација на синовијата. Потоа болеста може да се развие и на другите зглобови. Болниот не оддава впечаток на тешко болен. Оваа форма има и најдобра прогноза според ILAR-класификацијата, со оглед на бројот на зафатени зглобови. Најчесто е зафатен колениот зглоб. Моноартикуларната форма на јувенилен идиопатски артритис е највеќе испитуваната форма на болеста кај деца бидејќи нема пандан за неа во адултната популација. Подгрупата со олигоартикуларен почеток на болеста ја сочинуваат машки деца на возраст од 10 до 12 години со карактеристичен антиген HLA-B27. На оваа група треба особено да се внимава бидејќи во иднина може да развие јувенилен анкилозантен спондилитис. Според ILAR-класификацијата, олигоартритисот може да биде перзистентен доколку бројката на заболени зглобови остане на 4 зглоба во текот на првите 6 месеци од болеста. Екстендираната форма зафаќа повеќе од 4 зглоба по првите 6 месеци од почетокот на болеста. Најголем број од овие деца имаат специфичен фенотип со асиметричен артритис, ран почеток на болеста пред 6. година, предилекција на женскиот пол. Овие пациенти се често со ANA + антители, имаат увеитис или иридоциклитис. Олигоартритисот ги зафаќа најчесто зглобовите на колената и глуждовите. Артритис на рачните и скокните зглобови и висока седиментација се predisпозиција за екстендирана форма на болеста.⁽³³⁾

1.4.3. Полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис – означува зафаќање на 5 зглоба во првите 6 месеци од дијагностицирање на болеста. Најчесто се зафатени колените и рачните зглобови. Полиартритисот може да биде РФ позитивен и РФ негативен. Понекогаш текот на болеста може да биде акутен со фебрилност, но почесто пациентот е афебрилен а артритисот се шири на повеќе зглобови^(34,35).

1.4.3. Псоријатичен артритис

Овој тип на артритис во своите критериуми вклучува артритис со псоријаза и псоријаза со артритис и најмалку два од следниве знаци: дактилитис, раслојување на ноктите или онихолиза, псоријаза, примарно поврзана.^(36,37)

1.4.4. Ентезитис поврзан со артритис – Опфаќа артритис и ентезитис или ентезитис и артритис со најмалку два од наброените критериуми: сакроилијачна чувствителност,

и/или воспалителна лумбосакрална болка, присуство на HLA-B27 антиген, почеток на артритис кај машки деца постари од 6 години, акутен симптоматски преден увеитис, историја за анкилозирачки спондилитис или ентезитис поврзан со артритис. Ентезитис претставува чувствителност на местото на инсерција на тетива, лигамент, зглобна капсула или фасција на коската^(23,24).

1.4.5. Недефиниран артритис – артритис кој не ги исполнува наброените критериуми за која било категорија^(23,26).

1.5. ВОНЗГЛОБНИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ЈУВЕНИЛЕН ИДИОПАТСКИ АРТРИТИС

Јуvenilниот идиопатски артритис освен со зглобни манифестации може да се карактеризира и со вонзглобни манифестации кои опфаќаат:

- **Лимфаденопатија** – лимфните јазли се зголемени во препоните, во предел на пазувите, а може да се палпабилни лимфни јазли и во пределот на вратот. Најчесто лимфаденопатија се нотира кај болни со системска форма на болеста, а поретко кај пациенти со полиартикуларна форма. Зголемени и болни мезентеријални лимфни јазли кај болен со системска форма на болеста може да имитира слика на акутен абдомен.
- **Хепатомегалија** – зголемен црн дроб наоѓаме кај пациенти со системски почеток на болеста, многу поретко кај болен со полиартикуларна форма на болеста, но никогаш кај болен со моноартикуларна или олигоартикуларна форма. Зголемувањето на црниот дроб може да биде и до 7-8 cm и да предизвика болка, но црнодробните тестови може да останат и во граници на нормала.
- **Спленомегалија** – зголемувањето на слезината е исто така карактеристично за болни со системски почеток на болеста. Значи кај овие болни може да се изјасниме дека имаат хепатоспленомегалија.
- **Срцеви манифестации** – најчеста манифестација е перикардитис. Кај болните со системска форма на болеста може да почне само со перикардитис, со висока температура, со перикардна болка, диспнеа, тахикардија, перикардијално триење, и кардиомегалија. Кај пациентот перикардитисот може да се повторува. За време на егзацербација на болеста може да нема многу изразени симптоми и тогаш перикардитисот може да го дијагностицираме само ехокардиографски. Миокардитис и ендокардитис се многу ретко опишани кај пациенти со ЈХИ⁽⁹⁾.
- **Плевритис и перитонитис** се ретки манифестации кај пациенти со системска форма на болеста.

- **Белодробни манифестации** – интерстициска белодробна фиброза се јавува кај многу мал број на болни од ЈХИ. При почеток на болеста симптомите се благо изразени, но дијагнозата е сепак можна по аускултаторниот и РТГ-наод.
- **Ревматски чворчиња** – поткожни ревматоидни чворчиња можат да настанат на сите места изложени на притисок, така на пример може да се јави кај пациенти со ЈИА кои носат очила. Се појавуваат ретко, најчесто кај болни со полиартикуларен почеток на болеста и со позитивен ревматоиден фактор. Меѓутоа може да се појават и кај серонегативни пациенти. Бидејќи кај деца не се јавува толку често не може да се заклучи дали има некакво влијание на текот на болеста. Кај повеќето пациенти со ревматоидни чворчиња болеста има прогресивен тек и може да доведе до тешки функционални оштетувања.
- **Васкулитис** – бениген кутан васкулитис на врвовите на прстите на шаките, релативно е честа појава. На тие места може да се појават калцификати. Кутан полиартеритис на малите и средно големи артерии и на висцералните органи се појавува исклучително ретко.
- **Промени на централниот нервен систем** – за афекција на централниот нервен систем се знае само од електроенцефалографски испитувања. Промени во ликорот не се најдени. Врз основа на електроенцефалографски истражувања се утврдени само минимални промени во акутната фаза на болеста кај пациенти со полиартикуларна или системска фаза на болеста.
- **Бубрежни манифестации** – кај сите пациенти со ЈИА повремено се јавуваат еритроцитурија, леукоцитурија, албуминурија, а многу мал број имаат намален клиренс на креатинин и способност за концентрација на урината.
- **Теносиновитис** – кај некои пациенти со јувенилен идиопатски артритис како екстраартикуларна манифестација се појавува воспаление на тетивните споеви.
- **Миозитис** – атрофија на мускулите која се развива кај болни со ЈИА кај кои болеста долго траела, не е само последица на неактивност туку и на воспалителни промени на мускулите. Атрофијата е најчесто изразена на метакарпалните мускули. Вредноста на мускулните ензими е нормална.
- **Офталмолошки манифестации** на ревматските болести

Од офталмолошките манифестации кои најчесто се јавуваат кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис се набројуваат следните:

1. Увеитис – воспаление на средната очна обвивка

Увеитисот може да биде anterioren и posterioren.

Антериорен увеитис кај деца помали од 16 години не е особено чест и чини само 5-8 % од случаите на увеитис. Антериорниот увеитис може да биде преизвикан од ендогени или егзогени фактори. Ендогените фактори придонесуваат за воспаленија кои настануваат во внатрешноста на самото око или организам во целост. Такви промени можат да бидат од автоимуна природа или може да настанат заради специфични промени од непозната причина. Антериорен увеитис може почесто да се јавува кај пациенти со олигоартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис (ЈИА) здружена со увеитис или иридоциклитис. Како егзогени фактори се наведуваат надворешни предизвикувачи како што се: бактерии, вируси, габични инфекции, протозои, паразити, како и фактори од неинфективна природа како: траума, дејство на киселини, бази, лекови, алергии⁽³⁸⁾.

2. Хроничен иридоциклитис (iridocyclitis chronica)

Кај пациентите со хроничен иридоциклитис субјективните тегоби се слабо изразени, нема болка. Постепено слабеење на видот настанува дури по повеќе рецидиви.

Кај хроничен иридоциклитис може да се јават и компликации како: задни синехии (synechiae posteriores), *occlusio pupillae* – настанува како нецелосно, поплатко слепување на шареницата со леката. Секундарен глауком, *cataracta complicata*, токсичен невритис на *n.optici*.

Поради поврзаноста на јувенилниот идиопатски артритис со офталмолошки компликации, на пациентите им се препорачува офталмолошки преглед на секои 6 месеци. На тој начин со рана дијагноза и ординирање на соодветна локална и ревматолошка терапија кај пациентите би се превенирале долгорочни компликации, со можност за постигнување на побрз ремисионен период^(23,27).

Дијагноза и диференцијална дијагноза

Дијагнозата на јувенилен идиопатски артритис се поставува преку одредување на клиничките манифестации на болеста, т.е. траење на симптомите на утринска вкочанетост и појава на отоци на определени зглобови. Доколку оваа симптоматологија трае повеќе од 4 до 6 недели, дијагнозата е многу веројатна. Таа може да се доуточни преку реализација на определени лабораториски и имџинг-методи. Диференцијалната дијагноза на јувенилен идиопатски артритис вклучува различни болести како малигни неоплазми, системски лупус еритематодес (SLE), бактериски ендокардитис, други автоимуни болести, антиинфламаторни болести, инфламаторни болести на цревата. Јувенилен идиопатски артритис е дијагноза која се поставува и преку исклучување на други состојби, така што кога пациентот е суспектен за јувенилен идиопатски артритис (ЈИА) бара комплетна клиничка евалуација, вклучувајќи фамилијарна и лична анамнеза и податоци околу болеста вклучувајќи внимание на болката и утринската вкочанетост или појава на контрактура. Пристапот при поставување на дијагнозата треба да биде мултидисциплинарен вклучувајќи педијатар ревматолог, адултен ревматолог, ортопед, офталмолог, психолог.

1.6. Лабораториски анализи кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис

Пациентите со дијагноза јувенилен идиопатски артритис поради хроничитетот на заболувањето и долгорочна употреба на медикаменти за третман на болеста, имаат потреба за изведување на лабораториски анализи заради рано детектирање на промени кои се должат на овие фактори. Вообичаено лабораториските анализи кај овие пациенти се изведуваат на секои 4 до 6 недели.

1. Промени во крвната слика – **Анемијата** е благо изразена или црвената крвна лоза е нормална кај болни со моноартикуларен или олигоартикуларен почеток на болеста. Кај болни со полиартикуларна форма и системска форма анемијата е многу изразена во акутната фаза и во егзацербација на болеста (анемија на хроничитет).

Бројот на леукоцити кај болни со моноартикуларна форма или олигоартикуларна форма на болеста е нормален или лесно зголемен, а нормална е и диференцијалната крвна слика. Кај болни со полиартикуларна форма на болеста, а особено кај болни со системски почеток на болеста изразена е силна леукоцитоза со неутрофилија. Неретко бројот на леукоцити може да биде $30-50 \times 10^9$.

Кај повеќето болни бројот на тромбоцити е нормален, но може да биде зголемен кај болни при егзацербација на болеста и кај пациенти со системска форма на болеста.

2. **Седиментација на еритроцити** е зголемена во акутната фаза на болеста кај болни со моноартикуларна или олигоартикуларна форма на болеста, а значително е зголемена кај пациенти со олигоартикуларна и системска форма на болеста.

3. **Хепатални проби со трансаминази** – можно е транзиторно зголемување под дејство на терапија со метотрексат или биолошка терапија.

4. **Ревматоиден фактор (РФ)** – Ревматоидниот фактор е противтело против антигенската детерминанта на Fc регионот на имуноглобулинот G. Најголем број од серопозитивните пациенти се со олигоартикуларна форма на болеста и системска форма. Некои пациенти се трајно серопозитивни, и во акутна фаза и во ремисија. Други кои се серонегативни во ремисија, стануваат серопозитивни при егзацербација на болеста, со тенденција за серонегативност ако почнат да влегуваат во ремисија. Третата група е трајно серонегативна.

5. **Имуноглобулини** – Во акутна фаза на болеста и во егзацербација во серумот се зголемени нивоата на IgG и IgM, додека нивоото на IgA е нормално. Во ремисија нивоата се нормализираат. Најчесто се зголемени нивоата на имуноглобулинот G. Понекогаш вкупната вредност на IgG може да е нормална, но зголемени се некои негови подгрупи. Во хронична фаза најдено е сигнификантно зголемување на вредноста на IgG2, IgG4.

6. **Липиден статус** – може да има транзиторно зголемување на липидните фракции кај пациенти на биолошка терапија.

7. Следење на бубрежната функција преку одредување на уреа, креатинин, јонограм се препорачува кај пациентите со јувенилен идиопатски артритис (ЈИА).

8. Одредување на ревматски антитела ANA, anti-dsDNA, ANTI-CCP, ANTI-SSA, ANTI-SSB се реализира кај пациентите со јувенилен идиопатски артритис заради одредување на серопозитивноста или серонегативноста и класификација на суптипот на јувенилен идиопатски артритис како артритис со позитивни или артритис со негативни ревматски антитела.

Податоците за присутност на ANA се различни и варираат од 4 до 88 %.

Anti-dsDNA е почесто присутен кај болни со моноартикуларна и олигоартикуларна форма на болеста. ANTI-CCP е маркер кој во поново време се смета дека е најкарактеристичен за јувенилен идиопатски артритис.

9. Комплемент – Најчесто се испитуваат C3 и C4 компонентите на комплементот. Тие кај повеќето болни се во референтни граници⁽²³⁾

10. СІК (циркулирачки имунокомплекси) – циркулирачките имунокомплекси се речиси секогаш присутни кај системската форма на болеста и кај повеќето болни со полиартикуларна форма на болеста, а не се присутни кај болни со моноартикуларна или олигоартикуларна форма на болеста⁽²³⁾.

11. Одредување на **HLA-B, HLA-DRB1** – генотипизацијата е важен прогностички фактор кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис. Има докази дека HLA-B27 е често најден кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис. Исто така има докази дека и појавата на увеитис кај некои форми на ЈИА, обично полиартикуларна или олигоартикуларна, има генетска поврзаност^(12,23).

12. Инфламаторни цитокини – одредување во серумот на проинфламаторните цитокини како IL-6, TNF-alfa, IL-1 beta кои се сметаат за карактеристично зголемени кај болни со јувенилен идиопатски артритис може да има прогностичко значење. Има студии кои укажуваат дека, при активна болест, и во крв и во синовиите може да има зголемени нивоа на IL-6. Исто така намалувањето на нивоата на проинфламаторните цитокини под дејство на соодветна терапија може да укажува на подолг ремисионен период⁽¹⁵⁾.

Заради хроничната состојба кај пациентите, по 4 до 6 месеци ги повторуваме следните анализи: ANA, anti-dsDNA, ANTI-CCP, ANTI-SSA, ANTI-SSB и анализа на цитокините IL-6, TNF-alfa, IL-1 beta.

1.7. Имиџинг-методи

Имиџинг-методи кои се употребуваат при дијагностика на пациентите со јувенилен идиопатски артритис

При дијагностиката на пациентите со јувенилен идиопатски артритис најчесто користени имиџинг-методи се:

1. RTG на зглобови – радиолошки пристап кај болен со јувенилен идиопатски артритис



Слика бр. 2 – Радиолошка слика на колени зглобови

Редукција на интраартикуларниот простор кај јувенилен идиопатски артритис поретко се јавува во детската возраст, почесто кај адултните пациенти. Деструкција на коските подоцна се јавува кај пациентите со јувенилен идиопатски артритис, иако пациентите со серопозитивен тип на артритис може да покажат коскени ерозии и во раната фаза на болеста

2. Ехо на колена и колкови, ехо на скочни зглобови

Ехо на колена, скочни зглобови и колкови најчесто се изведува кога постои основано сомнение за синовит на колената или скочните зглобови или потреба за реализирање на аспирација на синовијална течност и апликација на кортикостероид во зглобот, најчесто се тоа зглобовите на колената. Исто така при постоење на сомнение за коксит.



Слика бр. 3 – Реализирање на ехо на колено

Овој шематски приказ укажува дека е возможна аспирација на синовијална течност од коленото и апликација на кортикостероиди во колена и други зглобови под контрола на ехо, а понекогаш и искусно што како метод е доста користен при зголемени нивоа на синовијална течност.



Слика бр. 4 – Шематски приказ на апликација на кортикостероид во колено

3. Компјутерска томографија (СТ) е метод кој дава увид во архитектурата на коските, изгледот на `рскавиците, како и распоредот и односот на меките ткива околу зглобовите.



Слика бр. 5 – Изведување на компјутерска томографија

4. Магнетна резонанца на зглобови (MRI)



Слика бр. 6 – Изведување на магнетна резонанца на колено

Магнетна резонанца се изведува кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис при постоење на сомнение за активен сакроилеитис или синовит на колено. Понекогаш и за диференцијација на траума од хронична болест јувенилен идиопатски артритис. Магнетната резонанца овозможува приказ на промените во синовијата, изглед на `рскавицата и почетни ерозивни промени. Корисна е при процена на ефектите од терапијата⁽²³⁾.

1.8. Тераписки пристапи во третманот на ЈИА

Оптималните придобивки во третманот на јувенилниот артритис се базирани на мултидисциплиниран пристап од страна на педијатриски ревматолог, адултен ревматолог, офталмолог, ортопед, специјалист по физикална терапија и психолог.

Терапискиот пристап може да биде фармаколошки и нефармаколошки. Првично кај пациентите се применува фармаколошки пристап кој е дополнет со нефармаколошки методи во некоја фаза од болеста кои опфаќаат примена на физикална терапија, ортопедски оперативен зафат, ортопедска интервенција (аспирација на синовијална течност и интраартикуларна апликација на кортикостероид), бањско лекување, доколку е потребно и адаптација во социјалната средина преку овозможување на психолошка помош од страна на психолог за деца и поддршка на семејствата во спроведување на терапијата во домашни услови.

Препораките за спроведување на тераписките протоколи се водени од препораки дадени од страна на Американскиот колеџ за ревматологија (ACR) преку водичи (guideline) за третман на јувенилен идиопатски артритис. Исто така, тераписките постапки се предвидени и со EULAR-препораки.

Американскиот колеџ за ревматологија во своите водичи нагласува дека раното препознавање на болеста може да доведе до побрза одлука за ставање на заболувањето под контрола. Исто така се нагласува дека промптна (брза) иницијација на соодветна терапија е многу важна во превенција на перманентно оштетување на зглобовите и придонесува за подобар краен исход кај пациентите.

Бројни третмани се достапни, вклучително нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs), системски или интраартикуларни гликокортикоиди и небиолошки и биолошки модификатори на болеста (DMARDs)⁽³⁹⁾.

Првичните препораки на Американскиот колеџ за ревматологија се генерални медицински препораки за јувенилен идиопатски артритис.

1. Според препораките, употребата на NSAIDs во иницијалниот третман на јувенилен идиопатски артритис е препорачана пред одлуката да не се даваат NSAIDs.

Основниот или базичен фармаколошки пристап започнува со примена на нестероидни антиинфламаторни лекови од типот на ибупрофен (дериват на проприонска киселина) кој се ординира во доза од 30 до 40 mg/kg/ден, друг препарат е напроксен даван во дози од 10 до 15 mg/kg/ден, диклофенак од 4 до 5 mg/kg (деривати на оцетна киселина). За овие лекови е докажано дека подобро се толерираат од страна на децата. Нивната употреба повеќе од 2 месеци како монотерапија не се препорачува, бидејќи не е доволна за постигнување на ремисија на симптоматологијата доколку болеста е сè уште активна и истата треба да се дополни со лекови од групата на ДМАРД^(39,40,41).

2. Интраартикуларни гликокортикоиди – Според препораките на Американскиот колеџ за ревматологија и ЕУЛАР, ординирањето на интраартикуларните гликокортикоиди се препорачува како помошна терапија на јувенилниот идиопатски артритис.

Интраартикуларна кортикостероидна апликација е најшироко употребуван метод во третманот на децата со ЈИА, најчесто кај децата со олигоартритис, за да индуцира брзо ослободување од инфламаторните симптоми како и за функционално подобрување на зглобот. Наедно се избегнува давање на високи дози на кортикостероиди перорално. Најчесто апликацијата се врши во колениот зглоб. Употребата на **Triamcinolon hexacetonide** според препораките е подобра споредбено со употребата на **Triamcinolon acetonide** за интраартикуларна апликација во зглобовите. Исто така не се препорачува повеќекратен интраартикуларен третман на зглобови кои веќе биле инјектирани, во овој случај според водичите треба да се употребува системска терапија.

3. Премостувачка терапија со лимитиран курс на орални гликокортикоиди (помалку од три месеци) за време на иницијација или ескалација на терапија со DMARDs се препорачува.

Ова се однесува особено на пациенти со умерена или висока активност на болеста. Дадена е и дозвола од страна на родителите на пациентите, бидејќи е утврдено дека може да помогне во намалување на активността на болеста. Можно е употреба на преднизолон (1-2 mg/kg/ден) во единечни или поделени дози.

4. Континуирана употреба на ниски дози на гликокортикоиди кај пациенти со ниска активност на болеста не се препорачува заради познатите несакани ефекти од нив: делумна супресија на растот, добивање во тежина на пациентот, остеопенија, катаракта.

Се смета дека овие пациенти можат да се справат со заболувањето и само со употреба на DMARDs.

5. Употребата на супкутан метотрексат е условно препорачана пред орална форма на метотрексат.

Во конвенционалниот третман на јувенилниот ревматоиден артритис кај пациенти кои не одговорице на 6-неделен третман со нестероидни антиинфламаторни лекови, се воведуваат лекови од групата на DMARD кои го модифицираат текот на болеста или базична терапија.

Во 1980-тите години со двојно слепите плацебо контролирани истражувања се потврдила ефикасноста на неделниот третман со метотрексат кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис и псоријатичен артритис.

Метотрексатот е достапен во форма на таблети од 2,5 mg и се дава еднаш неделно во доза од 10 до 15 mg/m² телесна површина. Освен поволните дејства што терапијата со метотрексат ги дава врз текот на болеста, тој може да има и некои транзиторни несакани дејства. Најчесто пациентот може да чувствува гадење, нагон за повраќање, па затоа се препорачува земање на терапија со инхибитори на протонската пумпа заедно со метотрексатот за да се избегнат тие симптоми. Супкутаната форма на метотрексат, која се користи за третман на болеста може да помогне да се избегнат овие несакани дејства. Во однос на ефикасноста на таблетарната и супкутаната форма на метотрексат во текот на третманот на јувенилниот идиопатски артритис нема разлика меѓу двата начина на апликација на терапијата што е потврдено и со дадените препораки, односно двата начина се еднакво ефикасни во третманот. Има студии кои потврдуваат дека рано воведување на метотрексат во терапијата може да дејствува превентивно во појавата на увеитис кај овие пациенти.

Освен овие клинички симптоми кои се јавуваат кај пациентите со јувенилен идиопатски артритис, можни се и лабораториски транзиторни промени при терапија со метотрексат,

како транзиторно покачување на хепаталните трансаминази АСТ, АЛТ по подолга употреба на лекот. Со оглед на тоа, на пациентите со јувенилен идиопатски артритис им се препорачува лабораториска контрола на секои 4 до 6 недели заради можно рано откривање на покачувањето на трансаминазите и можност да пациентот се постави на хепатопротективна терапија, се до нормализирање на нивните вредности.

Во 1990-тите во DBPCS (двојно слепите плацебо контролирани студии) се покажало дека супплементацијата на фолната киселина ги редуцира токсичноста и несаканите ефекти на метотрексатот, но нема ефект на неговата ефикасност. Така метотрексатот во комбинација со фолна киселина стана прв избор на лекови кои го модифицираат текот на болеста кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис. Ин витро истражувањата покажуваат дека метотрексатот ја редуцира Т-клеточната експресија на атхезионите молекули^(42,43).

Во 2000 година во Велика Британија е лиценциран лефлуномидот (арава) како препарат кој може да се примени како монотерапија место метотрексат кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис кои тешко ја поднесуваат терапијата со метотрексат, со оглед на сличниот механизам на дејствување⁽⁴⁴⁾.

Кај пациенти кои не дале соодветен тераписки одговор на конвенционалната терапија со DMARDS се препорачува вовед во биолошка терапија

1. Кај деца и адолесценти со јувенилен идиопатски артритис и полиартритис инцијацијата на биолошка терапија (Adalimumab, Etanercept, Tocilizumab, Infliximab) се препорачува да биде заедно во комбинација со DMARDS Methotrexat според препораките на Американскиот колеџ за ревматологија и EULAR.
2. Препораката вклучува и можност пациентот да биде на монотерапија со биолошки лек, најчесто тоа се однесува на Tocilizumab, доколку болеста се стави соодветно под контрола или, пак, постои нетолеранција кон метотрексат.
3. Постои силна препорака за комбинирана употреба на DMARDS и Infliximab за да се редуцира ризикот од формирање на антители-антилек формација.
4. Кај адолесценти со јувенилен идиопатски артритис кои се под ризик за функционална лимитираност се препорачува спроведување на физикална терапија и окупациона терапија.
5. Препораки за иницијален и последователен третман на јувенилен идиопатски артритис и полиартритис (се однесува на ЈИА и активен полиартритис).

Иницијална терапија

- Иницијална терапија со DMARD (Methotrexat) е строго препорачана наместо само терапија со NSAID-монотерапија, знаејќи го ризикот за оштетување на зглобовите при активна болест.

- Употреба на метотрексат како иницијална терапија е повеќе препорачана пред употреба на два или повеќе DMARDs за иницијален третман.
- За пациенти без ризик-фактори, иницијална терапија со DMARDs е препорачана пред биолошка терапија.
- За пациенти со ризик-фактор за ширење на артритисот иницијалната терапија со DMARD е препорачана пред биолошка терапија, со напомена дека таа терапија има можност да се надгради со биолошка терапија доколку дојде до ескалација на симптоматологијата на пациентот.

6. Препорака за последователна терапија кај пациенти со ниска активност на болеста (DAS 28 < 2,6 или зафатеност на еден зглоб)

Кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис и полиартритис со ниска активност на болеста или зафатеност на еден зглоб, покрај употребата на DMARD или биолошка терапија, условно е дадена препорака за зголемување на терапијата и истата не е силно препорачана. Зголемување на дозите на терапија се однесува на:

1. Интраартикуларна инјекција со гликортикоид ако постои оток на зглобот кој не се смирува при редовно спроведување на базичната или биолошката терапија

- Зголемување на дозата на DMARD (Methotrexate) по потреба или зголемување на биолошката терапија доколку не е дадена во оптимални дози или евентуална промена на биолошката терапија, доколку базичната терапија не ги дала задоволителните резултати.

7. Препораки за иницијален и последователен третман на деца и адолесценти со јувенилен идиопатски артритис и сакроилеитис

- Кај деца и адолесценти со активен сакроилеитис третманот со нестероидна антиинфламаторна терапија NSAID е строго препорачан пред одлуката пациентот да се лекува без NSAID.
- Кај деца и адолесценти со активен сакроилеитис, покрај третман со NSAID, додавање на биолошка терапија со TNF-инхибитор особено Infliximab е силно препорачана пред монотерапија со NSAID.
- Употребата на сулфасалазин за пациенти кои имаат контраиндикации за TNF или терапијата со нив не била доволно успешна, има условна препорака.

- Американскиот колеџ за ревматологија има строга препорака за употреба на Methotrexat како монотерапија.
- Кај деца и адолесценти со активен сакроилеитис покрај терапија со NSAIDs е препорачано да се дава лимитирана доза на орални гликокортикоиди (помалку од три месеци), како премостувачка терапија за време на иницијација или ескалација на препорачаната терапија
- Премостувачката терапија би била од најголема помош кај пациенти со сигнификантни симптоми, високо активна болест и/или лимитирана мобилност.
- Интраартикуларна гликокортикоидна инјекција на сакроилијакалниот зглоб како дополнителна терапија е условно препорачана.
- Кај деца и адолесценти со сакроилеитис кои имаат или се со ризик за функционално ограничување се препорачува спроведување на физикална терапија.

8. Препораки за иницијален или последователен третман на деца и адолесценти со јувенилен идиопатски артритис и ентезитис:

- Кај деца и адолесценти со активен ентезитис, NSAID-третман е строго препорачан од страна на Американскиот колеџ за ревматологија пред одлуката да не се спроведува NSAID-третман.
- Кај деца и адолесценти со активен ентезитис покрај третман со NSAID е препорачана терапија со метотрексат и сулфасалазин пред употребата на TNF.
- Премостувачка терапија со лимитиран курс на гликокортикоиди помалку од три месеци за време на иницијација или ескалација на терапијата е условно препорачана. Премостувачката терапија би можела да биде од најголема помош при справување со болест која е високо активна или пациентот има сигнификантни симптоми или има лимитирана мобилност.
- Кај деца и адолесценти со ентезитис кои имаат или се со ризик за функционална лимитираност (ограничени движења) се препорачува употреба на физикална терапија⁽⁴⁵⁾.

Терапија на јувенилен идиопатски артритис со конвенционалната DMARD и употреба на биолошка терапија

Терапијата на јувенилниот идиопатски артритис опфаќа на почетокот воведување на конвенционална терапија, односно лекови кои го модифицираат текот на болеста (disease-modifying antirheumatic drug – DMARD). Најчесто употребувани DMARDS се метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин, хидрохлорокин. Метотрексатот во третманот на јувенилен идиопатски артритис се употребува во многу помали дози отколку што се даваат за основниот третман на малигни заболувања. Во вака дадени дози тој ја редуцира инфламацијата и го намалува оштетувањето на зглобовите. Овие помали дози се подобро толерирани отколку високите дози давани кај малигнитетите. Се дава еднаш неделно заедно со фолна киселина 5 mg неделно, за да се редуцира ризикот од несаканите дејства на метотрексатот како гадење, лезии во устата како афти, херпес, нарушување на хепаталните проби. Метотрексатот може да се дава засебно или во комбинација со други лекови како и биолошка терапија⁽⁴⁶⁾.

Лефлуномид (арава) ја инхибира продукцијата на инфламаторни клетки, за да се намали инфламацијата. Може да се употребува засебно или во комбинација со метотрексат за пациенти кои не одговориле соодветно на терапијата со метотрексат. Исто така може да се употреби заедно со биолошка терапија. Поради доста несакани ефекти кои вклучуваат исип, привремено губење на косата, наузеја, дијареја, покачен крвен притисок (може да се појави кај 10 % од пациентите), кај детската популација неговата употреба е лимитирана.

Биолошките лекови кои вршат модификација на болеста, односно биолошката терапија се варијанти на ендогени протеини на имунолошкиот систем (вообичаено антители), што се добиени со биоинженеринг за специфично да ги активираат индивидуалните компоненти на инфламаторниот одговор. Најчесто тие биолошки препарати целат кон цитокините или костимулаторните молекули, зглобовите кои се важни за инфламаторниот одговор и се стремат да ја намалат инфламацијата.

Антителата можат да бидат **химерични** (вообичаено инкорпорираат регион што врзува глувчешки Fab fragment), што им ја дава на молекулите нивната специфичност, и **хумана** сигнализирачка компонента (Fc region).

За таа цел кај пациенти кои не дале задоволителен одговор на конвенционалната терапија е потребно да се применат овие биолошки препарати^(28,29,30,31,32).

Познати се неколку видови на биолошка терапија кои таргетираат специфичен тип на молекули кои се инволвирани во инфламаторните процеси.

Во оваа група на лекови спаѓаат препарати како инхибитори на интерлеукин 6 Tocilizumab (amp. Actemra), ТНФ-алфа инхибитори како што се: Adalimumab (amp. Humira), Infliximab (amp. Inflectra) и Etanercept, инхибитори на интерлеукин 1 amp. Anakinra.

Табела 1 – Биолошки препарати употребени за третман на јувенилен идиопатски артритис

Генеричко име	Трговско име	Протеинска структура	Механизам на дејствување
Adalimumab	Humira	Хуманизирано анти-ТНФ моноклонално антитело	Ги врзува и ТНФ-врзан за мембраната и циркулаторниот ТНФ што го спречува неговото врзување за ТНФ-рецепторот
Tocilizumab	Actemra	Рекомбинантно хумано анти-ИЛ-6 рецепторно антитело	Се врзува за ИЛ-6 рецепторот, но не го активира. Спречува врзување со конститутивно секретирани ИЛ-6

Табелата го содржи името на биолошкиот препарат и ја прикажува структурата на лекот како и неговиот механизам на дејствување.

Начин на апликација и дозирање на биолошка терапија користена кај нашите пациенти

Amp. Humira се аплицира супкутано 40 mg секоја втора недела^(47,48).

Amp. Tocilizumab (Actemra) се дозира и.в. кај пациенти со полиартикуларна форма на болеста врз основа на тежината на секој пациент:

За пациенти со тежина < 30 kg: телесна тежина на пациентот (kg) x 10 mg/kg = доза на Actemra (Tocilizumab) и.в.

За пациенти со тежина > 30 kg: телесна тежина на пациентот (kg) x 8 mg/kg = доза на Actemra (Tocilizumab) и.в.

Дозирањето се одвива на интервал од две недели.

Дозата на amp. Tocilizumab (Actemra) за пациенти со системска форма на јувенилен идиопатски артритис се пресметува:

За пациенти со тежина < 30 kg: тежина на пациентот (kg) x 12 mg/kg = доза на Actemra (Tocilizumab).

За пациенти со тежина > 30 kg: тежина на пациентот (kg) x 8 mg/kg = доза на Actemra (Tocilizumab)^(49,50).

Освен овие два препарати кои се вклучени во нашата студија, во употреба се и Infliximab, Etanercept, Anacinra како и биосимилар како Inflectra кој е аплициран на една наша пациентка со јувенилен идиопатски артритис (сакроилеит).

Infliximab и неговиот биосимилар Inflectra спаѓаат во групата на ТНФ-инхибитори кои се аплицираат интравенски 3-5 mg/kg/tt. Во групата на ТНФ-инхибитори спаѓа и амр. Etanercept кој се аплицира супкутано 0,8 mg/kg s.c. еднаш неделно. (Дозата се однесува на пациенти со телесна тежина помала од 63 kg, пациенти со телесна тежина поголема од 63 kg примаат 50 mg супкутано⁽⁶⁰⁾.

Amp. Anacinra (Kineret) спаѓа во групата на лесно модифицирана рекомбинантна верзија на хуман интерлеукин-1 рецептор антагонистички протеин и се аплицира супкутано (1-2 mg/kg). Тој најчесто е лек на избор за системската форма на јувенилен идиопатски артритис заедно со инхибиторот на IL-6 амр. Tocilizumab⁽⁶¹⁾.

За системската форма на јувенилен идиопатски артритис како посебна форма која е нешто поразлична од зглобните форми на ЈХИ се употребува и циклоспорин кој е имunosупресивен лек. Тераписка вкупна доза е од 2,5 до 4 mg на ден. Може да се користи и во третманот на ЈИА со увеитис заедно со ТНФ-инхибиторите.

Биолошката терапија во третманот на ЈИА обично има подобар тераписки ефект ако се дава заедно со метотрексат^(61,62).

Сите биолошки лекови е контраиндицирано да се користат во фаза кога пациентот има акутна инфекција, латентна или активна туберкулоза. Заради тоа пред отпочнување на терапија со биолошки лекови кај сите пациенти се реализираат РТГ-пулмо, Квантиферонски тест, вирусолошки иследувања.

Сите горенаведени лекови од биолошката палета имаат и несакани реакции при нивната апликација кои може да бидат со различна манифестација, како на пример чувство на задущување, исип по телото, чешање, абдоминална болка и др. Доколку ваква реакција се јави во текот на третманот на пациентот, лекот веднаш мора да се прекине заради можност од развивање на многу тешка алергиска реакција дури и смртен исход, да се дадат антихистамински лекови и потоа да се извести производителот како и Агенцијата за лекови – оддел за несакани реакции. По настанување на алергиска реакција пациентот веќе не смее да го користи истиот лек, туку за него се прави план за лекување со некој друг лек од палетата на биолошки лекови.

2. ЦЕЛ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

1. Да се одреди застапеноста на различни типови на јувенилен идиопатски артритис во Р. Македонија и нивната клиничка експресија,
2. Да се одредат демографските карактеристики преку дистрибуција на пол, возраст и националост како и местото на живеење на пациентите,
3. Да се одреди активноста/неактивноста на болеста преку ДАС-28 скор,
4. Да се одреди нивото на проинфламаторните цитокини IL-1, IL-6, TNF-alfa во серумот и нивната поврзаност со различните форми на ЈИА, заради можноста за подобро терапевско дејствување.
5. Да се одреди HLA-DRB и HLA-DRB1 генотипот кај пациентите и нивната поврзаност со поттипот на болеста.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Материјали

Студијата е дизајнирана како ретроспективна со проспективен аналитички пристап и проспективен дел. Во студијата се вклучени пациенти со ЈИА кои се дијагностицирани на Одделот за ревматологија на Клиниката за детски болести од 2018 до 2024 година.

Избор на пациенти

Во периодот од 2018 до 2024 заради воведување на маркери за тераписко, прогностичко и клиничко следење се одвоени 35 медицински истории на пациенти со јувенилен идиопатски артритис. Податоците се земени по одреден протокол за работа од медицинските истории на сите пациенти. Податоците од овие 35 комплетно анализирани пациенти се прикажани во табеларен и графички приказ.

За **демографски карактеристики** се земаат возраста, полот и националноста на пациентите.

Клинички карактеристики на болеста

Дијагнозата и клиничката класификација на пациентите беше поставена врз основа на ревидирани ILAR-критериуми од 2001.

3.2. Методи

1. Еден од методите кои ги користевме за секој пациент заради процена на тежината на болеста беше одредување на ДАС-28 скор. Тоа претставува скала за функционална процена на пациентите која се интерпретираше на следниот начин:

За процена на активноста на болеста користевме DAS-28 скор кој прави глобална процена на тежината на болеста, нејзината активност/неактивност преку компјутерски калкулиран ДАС-28 скор, кој потоа се интерпретира со можност да се донесе заклучок дали болеста е во ремисија, со ниска активност, со умерена активност или е високо активна⁽⁵¹⁾.

DAS-28

Бројот на осетливи зглобови.....

Бројот на воспалени зглобови.....

ЦРП

ГЛОБАЛНА ПРОЦЕНА.....

Интерпретација на DAS-28 скор :

- < 2,6 ремисија на болест
- 2,6-3,2 ниска активност
- > 3,2-5,1 умерена активност
- > 5,1 високо активна болест

Прашалникот кој е даден на крајот од трудот ја дополнува оваа проценка, бидејќи на пациентот односно на родителите им се поставуваат прашања за времетраењето на утринска вкочанестост, болки во одреден зглоб или пак појава на нови симптоми или отоци на зглобови кои предходно не биле отечени со што можеме да донесеме поконкретни заклучоци за стадиумите на болеста.

Преку одредување на активноста на болеста пред почетокот на терпијата и три месеци по терпијата, кај пациентите кои беа со висок DAS-28 скор и не дадоа соодветен одговор на конвенционалната терапија со DMARDS се одлучи да се префрлат од базична на биолошка терапија.

Пред да се воведе биолошката терапија кај овие пациенти реализиравме РТГ на бели дробови, вирусолошки маркери и Qvantiferonski test.

2. Заради генотипизација на пациентите на институтот за имунологија и хумана генетика реализиравме HLA-B и HLA-DRB1 типизација на локусите со хибридизациона техника на Luminex платформа. За ХЛА-типизацијата со метод SSO беа користени китови LAB Type SSO Typing Tests од ONE LAMBDA, INC, USA. Постапката започнува со PCR-амплификација на егзоните 2 и 3 за HLA-B и егзонот 2 за HLA-DRB1 со користење на биотинилирани прајмери. Условите за циклирање вклучуваат иницијална денатурација на 96 °C – 20 секунди, на 60 °C – 20 секунди и на 72 °C – 10 минути и бесконечно на 4 °C. PCR-продуктот беше денатуриран и повторно рехибридизиран со комплементарни ДНК-проби конјугирани за флуоресцентно обележани микросфери. За детекција на новосоздадените хибриди беше користен R-phycoerythrin-conjugated streptavidin (SAPE). Интензитетот на флуоресценцијата на фикоеритринот за секоја микросфера беше детектиран со Luminex 200, проточен

анализатор. Резултатите од ХЛА-типизацијата беа интерпретирани со помош на софтверска програма Fusion 3.0 според инструкциите на производителот⁽⁵²⁾.

3. Кај пациентите вклучени во студијата се земаа редовни биохемиски анализи на 4 до 6 недели заради следење на текот на болеста и ефекти од терапијата. Пред почетокот на земањето на анализите родителите/старателите на пациентите со јувенилен идиопатски артритис беа известени за студијата во која се вклучени нивните деца и потпишаа информирана согласност дека се согласуваат да се дел од оваа студија.

Инклузиони критериуми за влез во студијата:

Инклузиони критериуми

1. Во студијата се вклучени пациенти кои ги исполнуваат ILAR-ревидираните критериуми од 2001 година за дијагноза на јувенилен идиопатски артритис.

Ексклузиони критериуми опфаќаат:

1. Пациенти на возраст над 16 години
2. Дијагностициран септичен артритис
3. Пациенти кои исполнуваат критериуми за febris rheumatica,
4. Реактивни артритиси
5. Дијагноза на SLE и други автоимуни болести на сврзното ткиво
6. Мукополисахаридози

3.3. Статистика

Кај сите пациенти во нашата студија се изработи статистичка анализа. Статистичката анализа беше изработена во статистички програми: STATISTICA 10, SPSS 20.0.

Собраните податоци се обработија со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоци се формираа со примени на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализираа со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки, и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики – Тест на разлики (Difference test) и Pearson Chi-square.

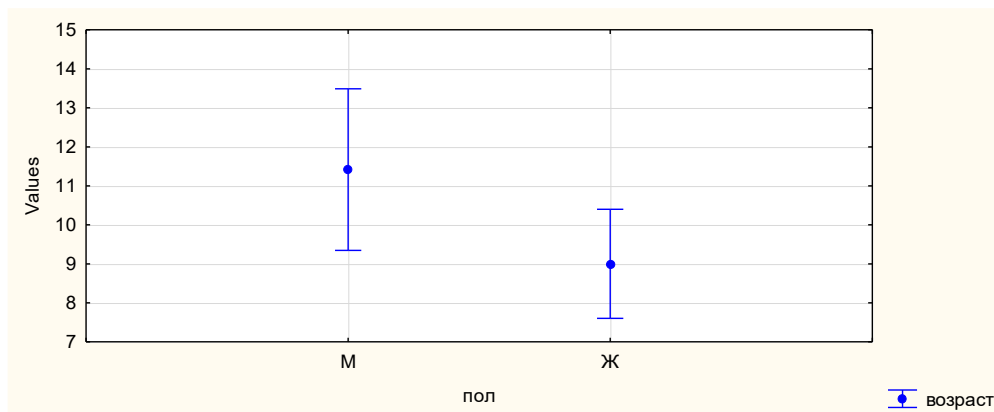
- Нумеричките серии се анализираа со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација). Кај нумеричките серии кај кои не постои отстапување од нормалната дистрибуција сигнификантноста на разликата ќе се тестира со Student-ов t тест, а онаму каде што постои отстапување од нормалната дистрибуција сигнификантноста на разликата ќе се тестира со Mann-Whitney U тест.
- Корелативните односи ќе се реализираат со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација (r) и корелативните-асоцијациони односи ќе се реализираат со помош на Pearson Chi square.
- Варијацијата на вредностите на варијаблите ќе се одредува со коефициент на варијација – KV.

4. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата земаат учество 35 пациенти со дијагноза јувенилен идиопатски артритис (ЈИА) со просечна возраст од $9,8 \pm 3,4$, во ранг од 3 до 15 години. Просечната возраст кај машкиот пол е повисока и изнесува $11,4 \pm 3,3$, во ранг од 5 до 15 години. Просечната возраст кај женскиот пол изнесува $9,0 \pm 3,2$, во ранг од 3 до 14 години. Разликата помеѓу просечната возраст според полот е сигнификантна за $p < 0,05$ (Mann-Whitney U Test, $Z=2,50392$, $p=.040$) (табела 2 и графикон 1а).

Табела 2 – Приказ на пациентите според пол, форма на појавување на јувенилниот идиопатски артритис, националноста и местото на живеење

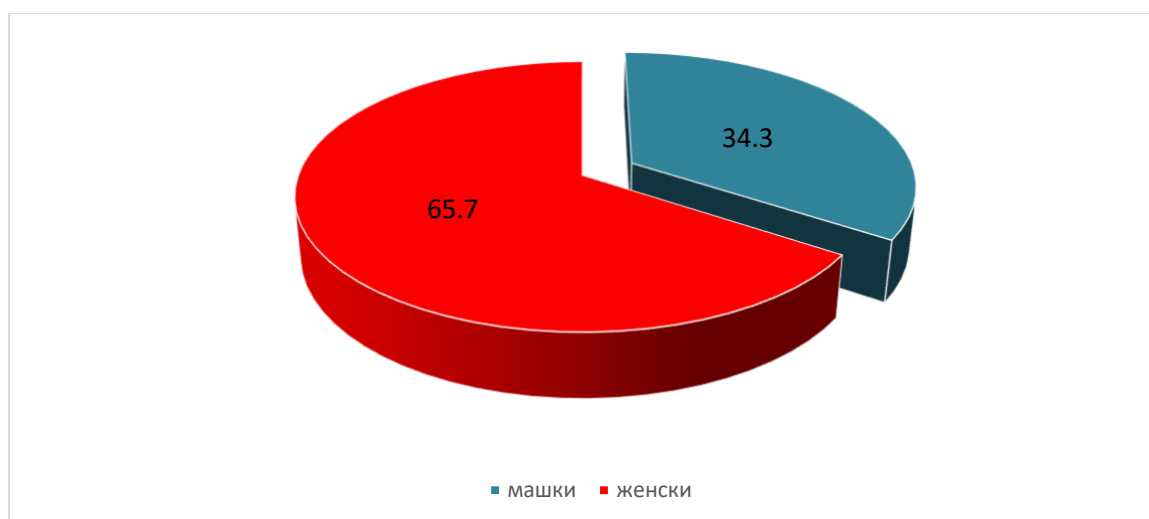
возраст	просек	Минимум	максимум	Стд. дев.
вкупно	9,8	3,0	15,0	3,399703
машки	11,4	5,0	15,0	3,260182
женски	9,0	3,0	14,0	3,233349
пол				
	број		%	
машки	12		34,3	
женски	23		65,7	
Форма на ЈИА				
полиартикуларна	17		48,6	
олигоартикуларна	6		17,1	
моноартикуларна	9		25,7	
системска	3		8,6	
националност				
Македонци	25		71,4	
Албанци	5		14,3	
Бошњаци	1		2,9	
Роми	4		11,4	
Место на живеење				
Град	34		97,1	
село	1		2,9	
град				
Кавадарци	1		2,9	
Скопје	20		57,1	
Куманово	3		8,6	
Прилеп	2		5,7	
Македонски Брод	1		2,9	
Штип	1		2,9	
Битола	1		2,9	
Велес	1		2,9	
Валандово	1		2,9	
Охрид	1		2,9	
Струмица	2		5,7	
с. Лажани, Прилепско	1		2,9	



Графикон 1а – Дистрибуција на пациенти со јувенилен идиопатски артритис според возраст

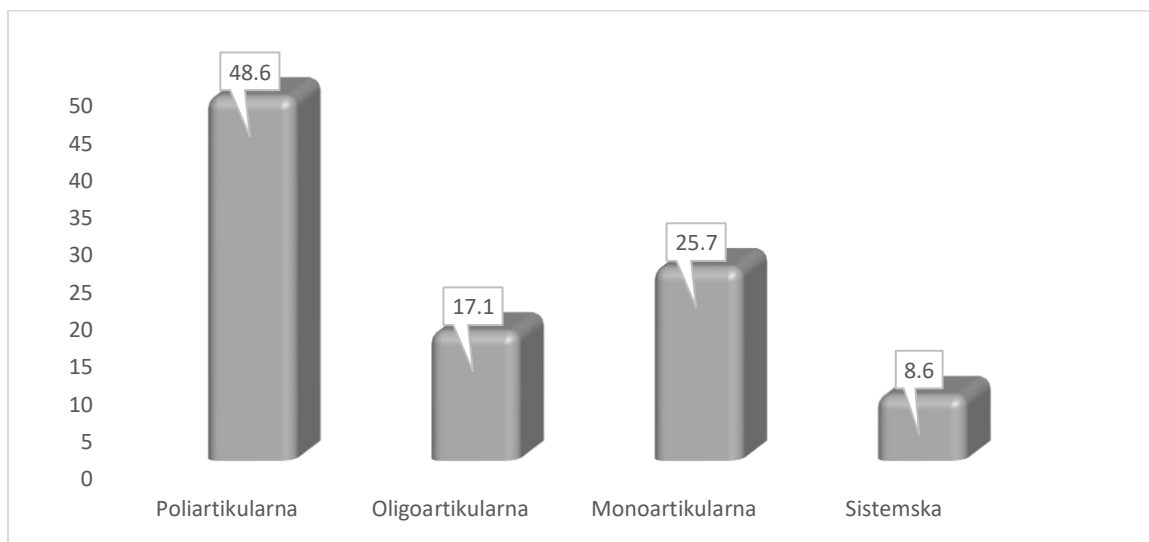
Во однос на полот 65,7 % (23) се од женскиот пол, 34,3 % (12) се од машкиот пол, процентуалната разлика е сигнификантна за $p < 0,05$ (Difference test, $p=0,0086$) (табела 2 и графикон 2б).

Графикон 2б – Приказ на дистрибуцијата на пациентите според пол



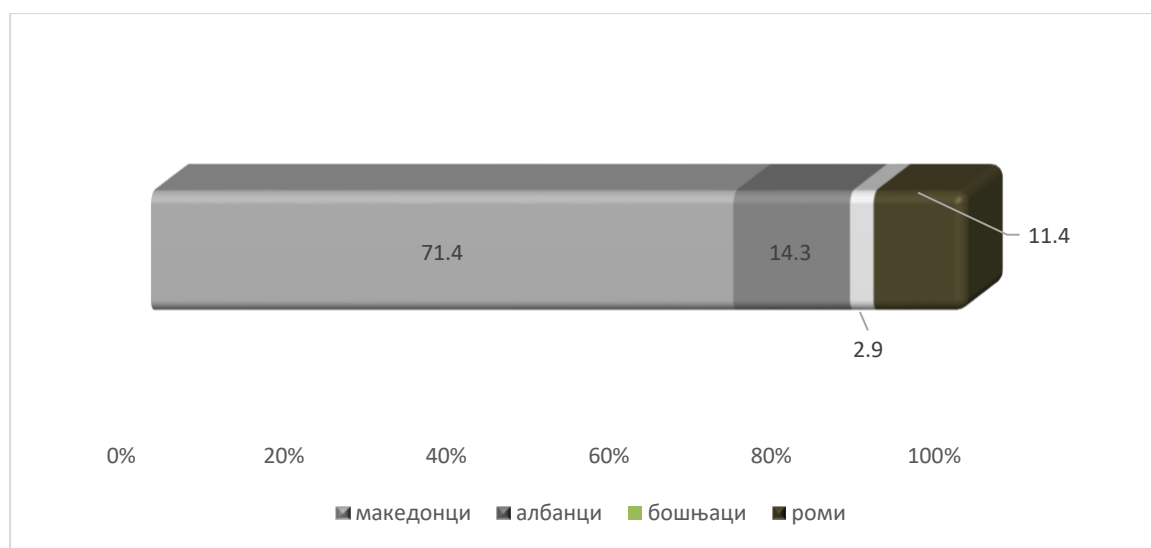
Како најчест суптип на јувенилен идиопатски артритис (ЈИА) кај нашите пациенти во студијата се појавува полиартикуларната форма со 48,6 %, потоа следува моноартикуларната форма со 25,7 %, со 17,1 % е застапена олигоартикуларната форма и со 8,6 % системската форма. Процентуалната разлика помеѓу полиартикуларната версус останатите модалитети е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0474$) (табела 1 и графикон 1в).

Графикон 3в – Приказ на дистрибуцијата на пациентите според формата на ЈИА



Според националноста во најголем дел учесниците во студијата се Македонци – 71,4 %, Албанци 14,3 %, Роми 11,4 % и се регистрира еден пациент од бошњачка националност. Процентуалната разлика помеѓу Македонци версус останатите модалитети на националности е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .0000$) (табела 2 и графикон 3в).

Графикон 4г – Приказ на дистрибуцијата на пациентите според националност



Табела 3 – Тест на нормалност

N	max D	K-S - p	Lilliefors - p	W	p
35	0.418886	p < .01	p < .01	0.600757	0.000000

Со тест на нормалност се испитува нормалната распределба на варијабилитетот (табела 3).

Табела 4 – Фреквенција на HLA-B и HLA-DRB1 алелите во група на пациенти со ЈИА

HLA алелна група	Генотип (фрекв. %)	Фенотип (N) ^{\$}	р вредност (OR)	HLA алелна група	Генотип (фрекв. %)	Фенотип(N) ^{\$}	р вредност
B*27	14.29%	9	0.001959 (3.39)	DRB1*11	35.71 %	20	0.20663
B*35	14.29%	10	0.862023	DRB1*01	12.87 %	8	0.15451
B*18	11.42%	7	0.357912	DRB1*04	11.43 %	7	0.44591
B*44	10%	7	0.525	DRB1*16	11.43 %	8	0.66833
B*51	10%	7	0.338804	DRB1*08	5.71%	4	0.02758 (4.54)
B*15	8.57%	6	0.000058 (7.29)	DRB1*15	5.71%	4	0.6388
B*40	5.72%	4	0.7648	DRB1*14	4.28%	3	1
B*38	4.29%	3	0.7211	DRB1*03	4.28%	3	0.6096
B*08	2.85%	2	0.4110	DRB1*07	2.86%	2	0.2116
B*14	2.85%	2	0.6994	DRB1*12	2.86%	2	0.2784
B*49	2.85%	2	0.665	DRB1*13	2.86%	2	0.1491
B*52	2.85%	2	0.6347				
B*55	2.85%	2	0.6347				
B*07	1.43%	1	0.1081				
B*13	1.43%	1	0.7113				
B*37	1.43%	1	1				
B*39	1.43%	1	1				
B*41	1.43%	1	1				

^{\$}Хомозиготите се калкулирани како 1

Со статистичка обработка идентифициравме 18 HLA-B алелни групи во нашата кохортна група. Најфреквентни HLA-B локуси беа HLA-B*27 и HLA-B*35 со 14,29 % и

HLA-B*18 со застапеност од 11,42 %. Единаесет HLA-DRB1 алелни групи беа детектирани, а само четири од нив беа со застапеност од 10 % (табела 2). Најфреквентна беше HLA-DRB1*11 со застапеност од 35,71%, следено од HLA-DRB1*01 (12,87 %), HLA-DRB1*04 (11,43 %). Статистички сигнификантна разлика меѓу пациентите со јувенилен идиопатски артритис и контролната група беше постигната за три алелни групи: B*27 ($p=0,001959$, OR=3,39), B*15 ($p=0,000058$, OR=7,29) и DRB1*08 ($p=0,02758$, OR=4,54). Локусите беа генотипизирани на Институтот за имунобиологија и хумана генетика на Медицинскиот факултет во Скопје. Генотипската и фенотипската фреквенција беше пресметувана со пребројување. Разликата во ХЛА меѓу групата на пациенти со јувенилен идиопатски артритис и контролната група (претходно објавувани податоци) беа калкулирани со употреба на χ^2 тест и Fisher's exact test кога вредностите беа помалку од 5. Нивото на сигнификантност беше со веројатност $p < 0,05^{(15)}$.

Присуството на различни алелни групи за сите четири форми на јувенилен идиопатски артритис се презентирани во табела 3. Најфреквентни алели во полиартикуларната група беа HLA-B*27 и HLA-DRB1*11, за олигоартикуларната група на пациенти со јувенилен идиопатски артритис најфреквентни беа B*35, B*15 и DRB1*11.

Табела 4 – HLA-алелни фреквенции во субгрупите на пациентите со јувенилен идиопатски артритис

HLA-алелна група	Полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис (N ^s)	Олигоартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис JIA (N ^s)	Моноартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис JIA (N ^s)	Системска форма на јувенилен идиопатски артритис JIA (N ^s)
B*27	6	1	2	/
B*35	4	3	2	1
B*18	3	1	2	1
B*44	5	/	2	/
B*51	4	/	2	1
B*15	1	3	/	2
B*40	2	/	2	/
B*38	/	1	2	/
B*08	/	/	2	/
B*14	2	/	/	/
B*49	1	/	/	1
B*52	2	/	/	/
B*55	/	1	1	/
B*07	/	/	1	/
B*13	1	/	/	/
B*37	1	/	/	/
B*39	1	/	/	/
B*41	1	/	/	/
DRB1*11	11	5	3	1

DRB1*01	4	/	3	1
DRB1*04	3	/	4	/
DRB1*16	3	2	2	1
DRB1*08	2	/	2	/
DRB1*15	3	/	1	/
DRB1*14	2	/	1	/
DRB1*03	1	1	1	/
DRB1*07	/	/	1	1
DRB1*12	1	/	/	1
DRB1*13	1	1	/	/

^sHomozygotes are calculated as 1.

Во HLA-B локусите најфреквентен број на пациенти се со **HLA-B27**, од нив 6 пациенти се со полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис, потоа следува олигоартикуларна форма 1 пациент, со моноартикуларна форма на болеста HLA-B27 има 2 пациенти. Со овој генотип немаше ниту еден пациент со системска форма на болеста. Следен од HLA-B локусите по фреквенција е **HLA-B35** генотипот. Со оваа генотипизација има 4 пациенти со полиартикуларна форма на болеста, 3 пациенти со олигоартикуларна форма, два пациенти со моноартикуларна форма и еден пациент со системска форма на болеста. Трета по фреквенција генотипизација е **HLA-B18**. Во оваа група има само 3 пациенти со полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис, еден со олигоартикуларна форма, два со моноартикуларна форма и еден со системска форма на јувенилен идиопатски артритис. Од табелата може да се заклучи дека пациентите со типична HLA-B27 генотипизација се со полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис. Пациентите со системска форма се најфреквентни во **HLA-B35** и **HLA-B15** генотипот.

Од **HLA-DRB1** алелна група најзастапена е **HLA-DRB1*11**, во оваа група 11 пациенти се со полиартикуларна форма, пет со олигоартикуларна група, 3 со моноартикуларна група и еден со системска форма. Следна група е **DRB1*01** од нив 4 пациенти се со полиартикуларна форма на болеста, 3 пациенти со моноартикуларна форма, еден е со системска форма на болеста и нема пациенти со олигоартикуларна форма на болеста. Следи **DRB1*04**. Во оваа група најбројни се пациентите со моноартикуларна форма на ЈИА, 4 пациенти, 3 се со полиартикуларна форма, нема пациенти со олигоартикуларна и системска форма на болеста.

Табела 5 – Социодемографски податоци за учесниците во студијата според ЛИА-форма и применета терапија

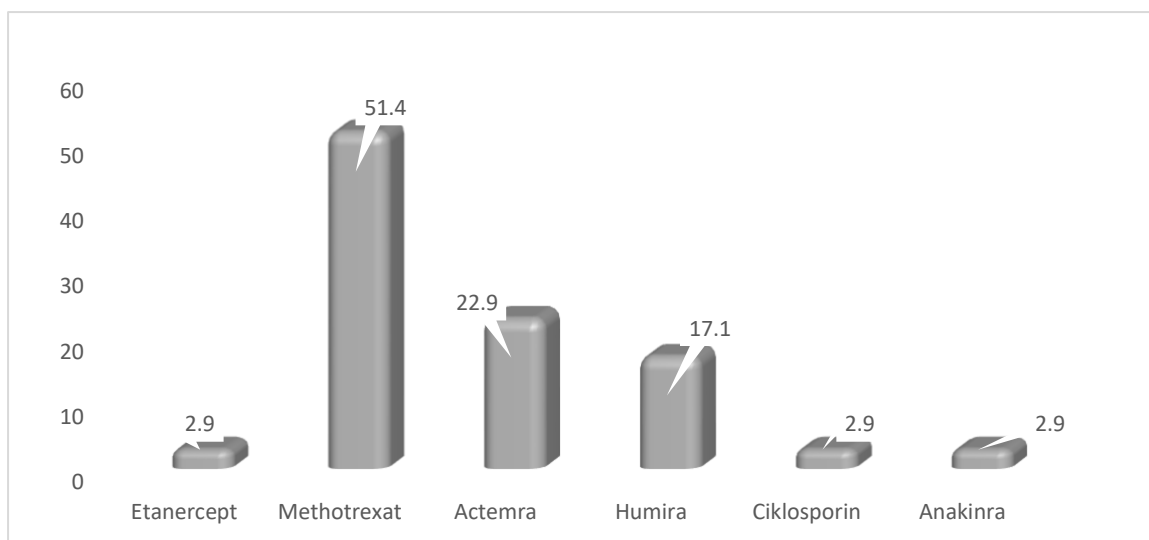
<i>Полиартикуларна форма</i>				
<i>возраст</i>	<i>просек</i>	<i>Минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд. дев.</i>
Вкупно	10,0	3,0	14,0	3,297726
<i>пол</i>				
	<i>број</i>		<i>%</i>	
машки	7		41,2	
женски	10		58,8	
<i>националност</i>				
Македонци	13		76,5	
Албанци	3		17,6	
Роми	1		5,9	
<i>терапија</i>				
Etanercept	1		5,9	
Methotrexat	6		35,3	
Actemra	6		35,3	
Humira	4		23,5	
<i>Олигоартикуларна форма</i>				
<i>возраст</i>	<i>просек</i>	<i>Минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд. дев.</i>
вкупно	12,5	10,0	15,0	2,167948
<i>пол</i>				
	<i>број</i>		<i>%</i>	
машки	2		33,3	
женски	4		66,7	
<i>националност</i>				
Македонци	3		50,0	
Албанци	1		16,7	
Роми	2		33,3	
<i>терапија</i>				
Methotrexat	3		50,0	
Actemra	2		33,3	
Humira	1		16,7	
<i>Моноартикуларна форма</i>				
<i>возраст</i>	<i>просек</i>	<i>Минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд. дев.</i>
вкупно	8,2	5,0	14,0	3,032234
<i>пол</i>				
	<i>број</i>		<i>%</i>	
машки	2		22,2	
женски	7		77,8	
<i>националност</i>				
Македонци	6		66,7	
Албанци	1		11,1	
Бошњаци	1		11,1	
Роми	1		11,1	
<i>терапија</i>				
Methotrexat	8		88,9	
Humira	1		11,1	
<i>Системска форма</i>				
<i>возраст</i>	<i>просек</i>	<i>Минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд. дев.</i>
вкупно	8,3	3,0	15,0	4,932883
<i>пол</i>				
	<i>број</i>		<i>%</i>	
машки	1		33,3	
женски	2		66,7	
<i>националност</i>				
Македонци	3		100,0	
<i>терапија</i>				
Methotrexat	1		33,3	
Ciklosporin	1		33,3	

Anakinra	1	33.3
----------	---	------

Табела 6 – Приказ на терапијата која ја примаат пациентите со јувенилен идиопатски артритис

терапија	број	%
Etanercept	1	2,9
Methotrexat	18	51,4
Actemra	8	22,9
Humira	6	17,1
Ciklosporin	1	2,9
Anakinra	1	2,9

Графикон 2 – Приказ на терапијата која е ординирана кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис

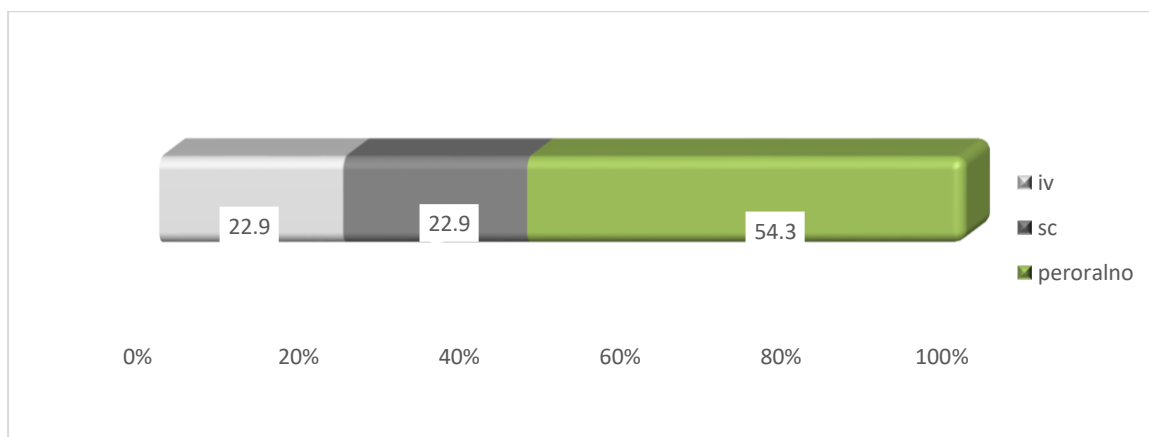


Од графиконот може да се заклучи дека од вкупно 35 пациенти кои се испитувани, повеќе од половина од пациентите – 51,4 % примаат терапија со Methotrexat. Од вкупниот број пациенти, 22,9 % примаат биолошка терапија со amp. Actemra и.в. На биолошка терапија со amp. Humira s.c. се 17,1 % од вкупниот број на пациенти и по еден (2,9 %) пациент прима биолошка терапија со amp. Etanercept s.c., caps. Ciklosporin и биолошка терапија со amp. Anakinra s.c. Процентуалната застапеност на терапијата со Methotrexat версус застапеноста на останатите модалитети на терапија е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .01$) (табела 6 и графикон 2).

Табела 7 – Приказ на начинот на апликација на терапијата која ја примаат пациентите

Начин на апликација	број	%
i.v.	8	22,9
s.c.	8	22,9
peroralna	19	54,3

Графикон 3 – Приказ на начинот на апликација на терапијата која ја примаат пациентите

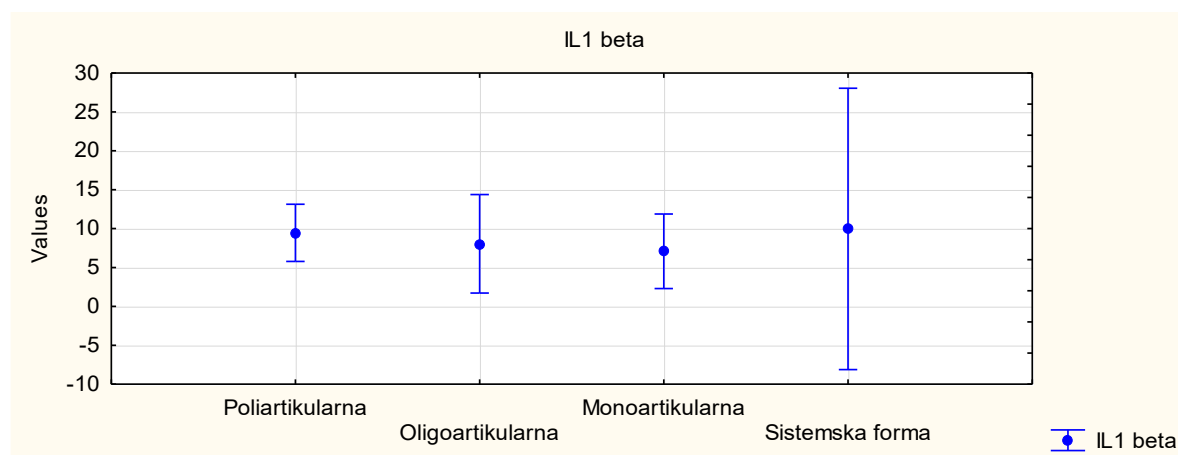


Перорална терапија примале 54,3 % од пациентите, 22,9 % од пациентите терапијата ја примаат интравенозно и кај 22,9 % од пациентите терапијата се аплицира супкутано (табела 7 и графикон 3).

Табела 8 – Приказ на просечните вредности на цитокините вкупни и според формите на ЈИА

Форма на ЈИА	IL-1 beta				
	просек	N	Std. dev.	минимум	максимум
полиартикуларна	9.5	17	7.137777	1.9031	21.8451
олигоартикуларна	8.0	6	6.033935	1.9031	13.5834
моноартикуларна	7.1	9	6.236090	0.8829	15.2287
системска	10.0	3	7.278944	1.9031	16.0528
вкупно	8.6	35	6.540887	0.8829	21.8451
	IL-6				
	просек	N	Std. dev.	минимум	максимум
полиартикуларна	5.4	17	13.42329	0.4206	56.3134
олигоартикуларна	2.5	6	2.34327	0.4206	6.8619
моноартикуларна	1.0	9	0.47106	0.4206	1.54
системска	22.0	3	35.86013	1.3194	63.4557
вкупно	5.2	35	13.86764	0.4206	63.4557
	TNF-alfa				
	просек	N	Std. dev.	минимум	максимум
полиартикуларна	3.6	17	2.426059	0.7133	8.1415
олигоартикуларна	4.0	6	3.529921	0.7133	9.2193
моноартикуларна	4.1	9	5.354181	0.0009	17.1985
системска	3.6	3	1.759903	1.6153	5.0342
вкупно	3.8	35	3.405745	0.0009	17.1985

Графикон 4 – Графички приказ на просечната вредност на **IL-1 beta** според ЈИА-формите

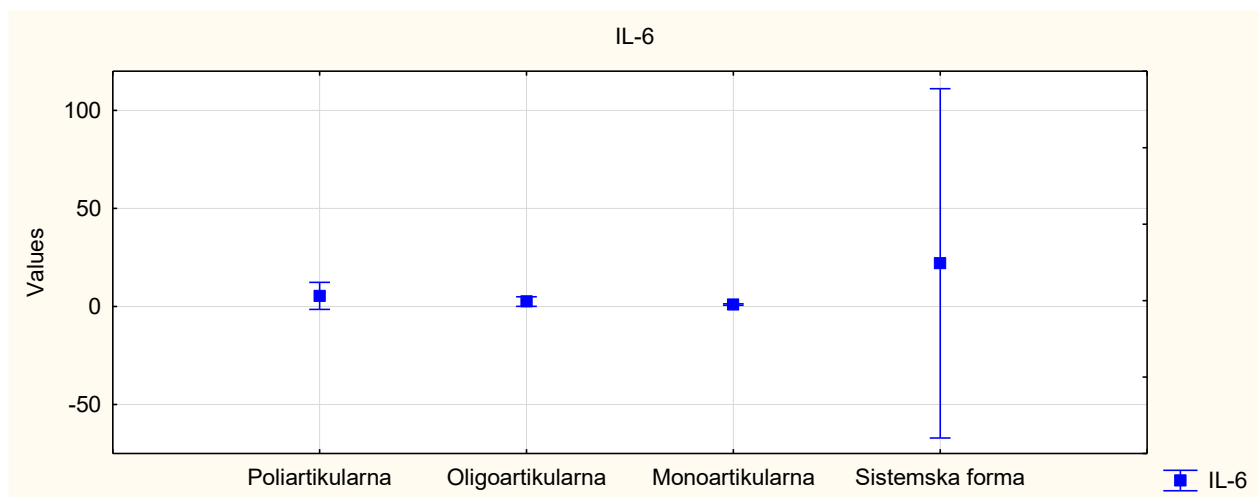


Кај пациентите со ЈИА се регистрираат повисоки просечни вредности на **IL-1 beta** кои изнесуваат $8,6 \pm 6,5$ pg/ml за разлика од референтните вредности кои изнесуваат < 5 pg/ml. Највисока просечна вредност на **IL-1 beta** од $10,0 \pm 7,3$ pg/ml, во ранг од 1,9031 до 16,05228 pg/ml се регистрира кај системската форма на ЈИА.

Потоа следува полиартикуларната форма со покачени вредности на **IL-1 beta** над референтните со $9,5 \pm 7,1$ pg/ml, со ранг од 1,9031 до 21,8451 pg/ml. Кај олигоартикуларната се регистрираат просечни вредности на **IL-1 beta** повисоки од референтните $8,0 \pm 6,0$ pg/ml, во ранг од 1,9031 до 13,5834 pg/ml. Просечните вредности на **IL-1 beta** се повисоки од референтните и кај моноартикуларната форма на ЈИА $7,1 \pm 6,2$, во ранг од 0,8829 до 15,2287 pg/ml (табела 7 и графикон 7a).

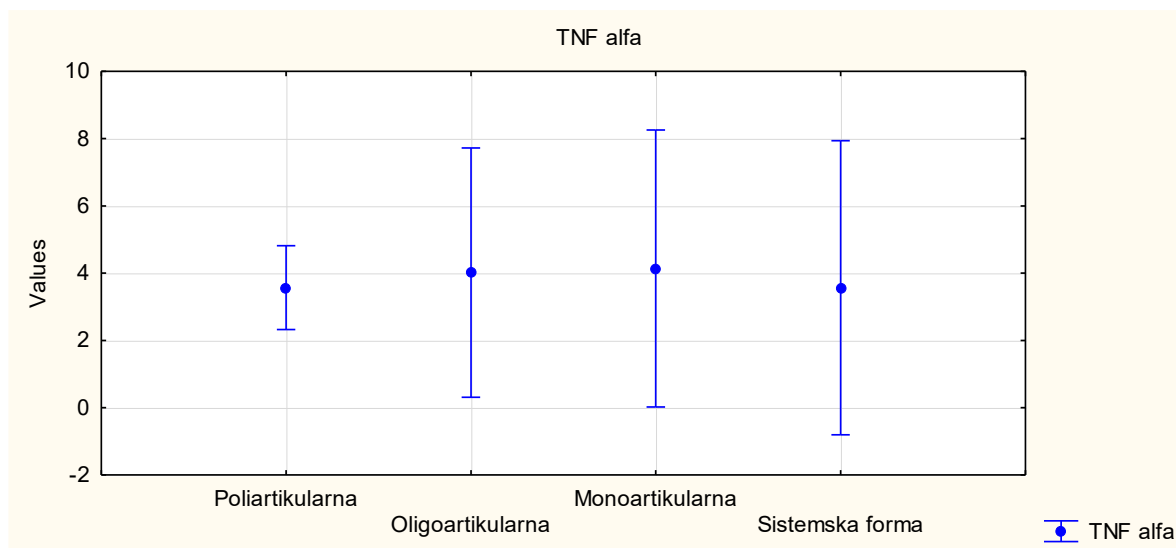
Според Kruskal-Wallis test: $H(3, N=35) = 2.112501$ $p = .5494$, разликата помеѓу просечните вредности на **IL-1 beta** според формите на ЈИА е несигнификантна.

Графикон 4a – Графички приказ на просечната вредност на **IL-6** според ЈИА-формите



Кај пациентите со ЈИА се регистрираат просечни вредности на **IL-6** во ранг на референтни вредности ($IL-6 < 7$ pg/ml) и изнесува $5,2 \pm 13,9$ pg/ml, во ранг од 0,4206 до 63,4557 pg/ml. Се регистрира висока вредност на стандардна девијација кое ни зборува за големи варијации на вредностите околу просечната вредност. Највисока просечна вредност на **IL-6** од $22,0 \pm 35,9$ pg/ml, во ранг од 1,9031 до 16,05228 pg/ml се регистрира кај **системската форма** на ЈИА. Потоа следува полиартикуларната форма со просечни вредности на **IL-6** од $5,4 \pm 13,4$ pg/ml со ранг од 0,4206 до 56,3134 pg/ml. Кај олигоартикуларната форма се регистрираат просечни вредности на **IL-6** од $2,5 \pm 2,3$ pg/ml, во ранг од 0,4206 до 6,8619 pg/ml. Просечните вредности на **IL-6** кај моноартикуларната форма на ЈИА изнесува $1,0 \pm 0,5$, во ранг од 0,4206 до 1,54 pg/ml (табела 7 и графикон 7б). Според Kruskal-Wallis test: $H(3, N=35) = 4.420394$ $p = .2195$, разликата помеѓу просечните вредности на **IL-6** помеѓу формите е несигнификантна.

Графикон 46 – Графички приказ на просечната вредност на **TNF-alfa** според ЈИА-формите



Кај пациентите со ЈИА се регистрираат просечни вредности на **TNF-alfa**, во ранг на референтни вредности ($\text{TNF-alfa} < 7 \text{ pg/ml}$), и изнесува $3,8 \pm 3,4 \text{ pg/ml}$, во ранг од 0,0009 до 17,1985 pg/ml.

Просечна вредност на **TNF-alfa** од $3,6 \pm 1,8 \text{ pg/ml}$, во ранг од 1,6153 до 5,0342 pg/ml се регистрира кај системската форма на ЈИА. Кај полиартрикуларната форма просечната вредност на **TNF-alfa** од $3,6 \pm 2,4 \text{ pg/ml}$ со ранг од 0,7133 до 8,1415 pg/ml. Кај олигоартрикуларната форма просечната вредност на **TNF-alfa** изнесува $4,0 \pm 3,5 \text{ pg/ml}$, во ранг од 0,7133 до 9,2193 pg/ml. Просечната вредност на **TNF-alfa** кај моноартрикуларната форма на ЈИА изнесува $4,1 \pm 5,4$, во ранг од 0,0009 до 17,1985 pg/ml (табела 7 и графикон 7в).

Според Kruskal-Wallis test: $H(3, N=35) = .4373201$ $p = .9324$, разликата помеѓу просечните вредности на **TNF-alfa** помеѓу формите е неситнификантна.

Кај пациентите со ЈИА се регистрира повисока просечна вредност на **IL-1 beta** контролен и изнесува $9,3 \pm 6,1 \text{ pg/ml}$, во ранг од 0,88 до 15,2287 pg/ml, за разлика од референтните вредности кои изнесуваат $< 5 \text{ pg/ml}$ (табела 8).

Највисока просечна вредност на **IL-1 beta** контролен од $14,4 \pm 1,2$ pg/ml, во ранг од 13,583 до 15,2287 pg/ml се регистрира кај системската форма на ЈИА. Потоа следува полиартикуларната форма со покачени вредности на **IL-1 beta** контролен над референтните со $10,4 \pm 5,6$ pg/ml, во ранг од 1,984 до 15,2287 pg/ml. Кај олигоартикуларната форма се регистрира просечна вредност на **IL-1 beta** контролен повисока од референтните $6,8 \pm 7,0$ pg/ml, во ранг од 0,88 до 15,2287 pg/ml. Просечната вредност на **IL-1 beta** контролен е повисока од референтните и кај моноартикуларната форма на ЈИА $7,6 \pm 6,7$, во ранг од 1,438 до 15,2287 pg/ml (табела 8 и графикон 8а).

Според Kruskal-Wallis test: $H(3, N=27) = 2,502941$ $p = .4748$, разликата помеѓу просечните вредности на **IL-1 beta** контролни според формите на ЈИА е несигнификантна.

Кај пациентите со ЈИА се регистрира просечна вредност на **IL-6** контрола во ранг на референтни вредности ($IL-6 < 7$ pg/ml) и изнесува $1,7 \pm 2,3$ pg/ml, во ранг од 0,4206 до 12,9828 pg/ml. Се регистрира висока вредност на стандардна девијација кое ни зборува за големи варијации на вредностите околу просечната вредност (табела 8).

Просечната вредност на **IL-6** контрола изнесува 1,0 pg/ml кај системската форма на ЈИА. Кај полиартикуларната форма просечната вредност на **IL-6** контрола изнесува $2,2 \pm 3,3$ pg/ml, во ранг од 0,4206 до 12,9828 pg/ml. Кај олигоартикуларната форма се регистрира просечна вредност од $1,2 \pm 0,5$ pg/ml, во ранг од 0,4206 до 1,7592 pg/ml. Просечната вредност на **IL-6** контрола кај моноартикуларната форма на ЈИА изнесува $1,2 \pm 0,4$, во ранг од 0,4206 до 1,7592 pg/ml (табела 8 и графикон 8б).

Според Kruskal-Wallis test: $H(3, N=27) = 2,581538$ $p = .4607$, разликата помеѓу просечните вредности на **IL-6** контрола помеѓу формите на ЈИА е несигнификантна.

Кај пациентите со ЈИА се регистрираат просечни вредности на **TNF-alfa** контрола, во ранг на референтни вредности ($TNF-alfa < 7$ pg/ml), и изнесуваат $3,6 \pm 3,3$ pg/ml, во ранг од 0,0009 до 15,2287 pg/ml (табела 8).

Просечна вредност на **TNF-alfa** од $3,6 \pm 3,2$ pg/ml, во ранг од 3,4106 до 4,0494 pg/ml се регистрира кај системската форма на ЈИА. Кај полиартикуларната форма просечната вредност на **TNF-alfa** изнесува $4,5 \pm 4,1$ pg/ml со ранг од 0,0098 до 15,2287 pg/ml. Кај олигоартикуларната форма просечната вредност на **TNF-alfa** изнесува $2,0 \pm 2,3$ pg/ml, во ранг од 0,0009 до 5,0342 pg/ml. Просечната вредност на **TNF-alfa** кај моноартикуларната

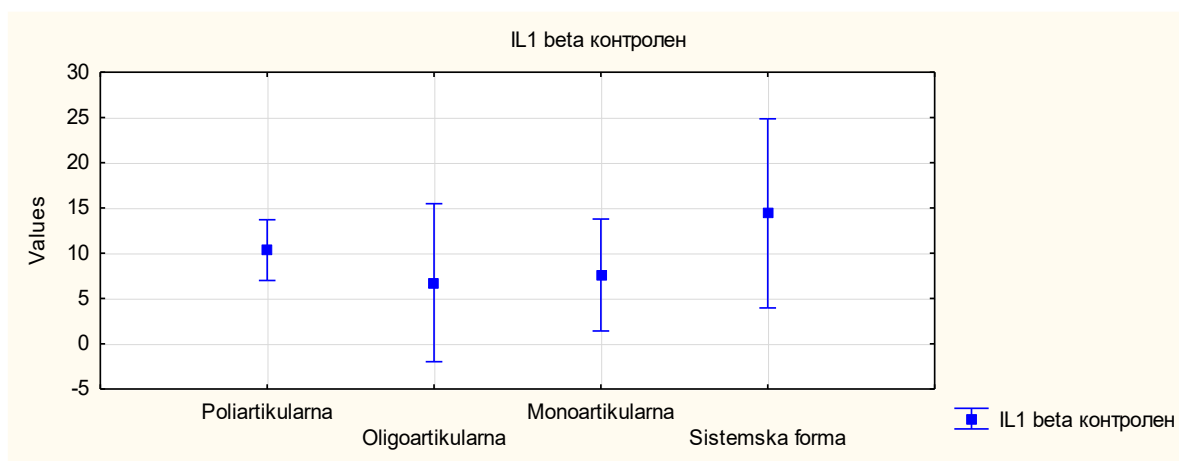
форма на ЈИА изнесува $3,1 \pm 2,4$, во ранг од 0,0009 до 5,7063 pg/ml (табела 8 и графикон 8).

Според Kruskal-Wallis test: $H(3, N=27) = 2,982014$ $p = .3944$, разликата помеѓу просечните вредности на **TNF-alfa** помеѓу формите е несигнификантна.

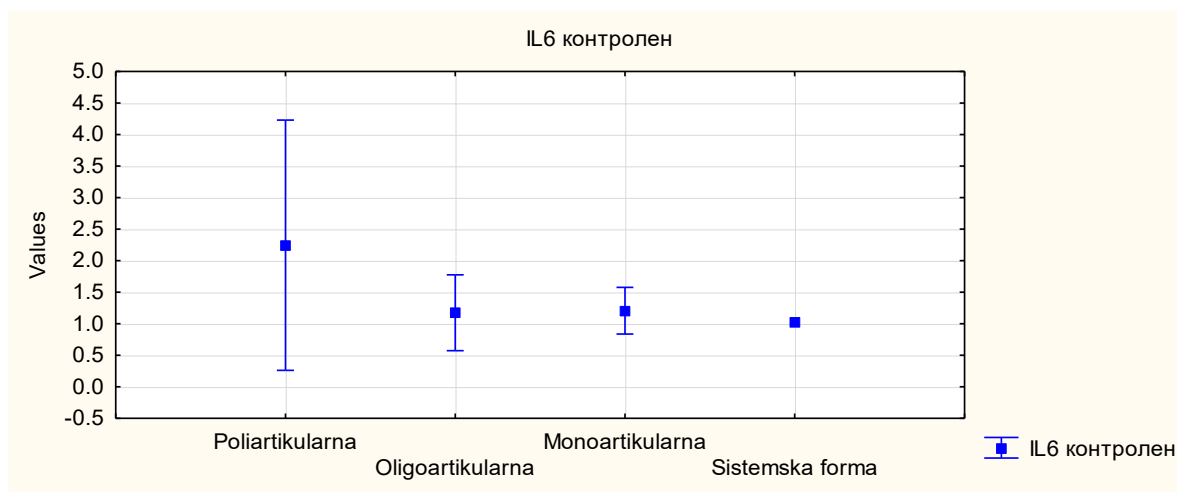
Табела 9 – Приказ на просечните вредности на цитокините на контролен преглед според формите на ЈИА

Форма на ЈИА	IL-1 beta контрола				
	просек	N	Std. dev.	минимум	максимум
полиартикуларна	10.4	13	5.565828	1.984	15.2287
олигоартикуларна	6.8	5	7.028990	0.88	15.2287
моноартикуларна	7.6	7	6.687641	1.438	15.2287
системска	14.4	2	1.163403	13.5834	15.2287
вкупно	9.3	27	6.071004	0.88	15.2287
IL-6 контрола					
полиартикуларна	2.2	13	3.281689	0.4206	12.9828
олигоартикуларна	1.2	5	0.483819	0.4206	1.7592
моноартикуларна	1.2	7	0.401041	0.4206	1.7592
системска	1.0	2	0	1.0267	1.0267
вкупно	1.7	27	2.312026	0.4206	12.9828
TNF-alfa контрола					
полиартикуларна	4.5	13	4.074915	0.0098	15.2287
олигоартикуларна	2.0	5	2.295093	0.0009	5.0342
моноартикуларна	3.1	7	2.440684	0.0009	5.7063
системска	3.7	2	0.451700	3.4106	4.0494
вкупно	3.6	27	3.286556	0.0009	15.2287

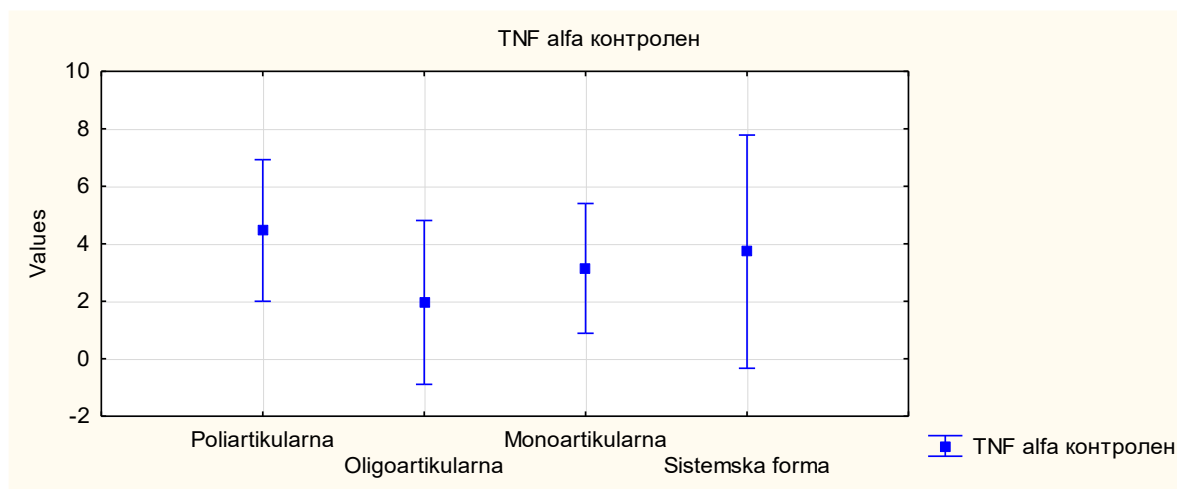
Графикон 4в – Графички приказ на просечната вредност на IL-1 beta според ЈИА-формите на контролен преглед



Графикон 4г – Графички приказ на просечната вредност на **IL-6 контролен** според ЈИА-формите



Графикон 4д – Графички приказ на просечната вредност на **TNF-alfa контролен** според ЈИА-формите



Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на IL-6 и IL-6 контролен (5,2 и 1,6), IL-1 beta и IL-1 beta контролен (8,6 и 14,4) и TNF-alfa и TNF- alfa контролен (3,8 и 3,6) кај пациентите со ЈИА не е сигнификантна за $p > 0,05$ (Wilcoxon Matched Pairs Test N 18, T=40,5, Z=1,959766, $p=0,050024$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 23, T=112,0, Z=0,790789, $p=0,429068$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 26, T=130,0, Z=1,155608, $p=0,247842$).

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на IL-1 beta и IL-1 beta контролен (9,5 и 10,4) кај пациентите кај кои се регистрира полиартикуларна форма на ЈИА, разликата која се регистрира кај олигоартикуларна форма (8,0 и 6,8), разликата на просечната вредност кај моноартикуларната форма (7,1 и 7,6) и кај системската форма (10,0 и 14,4), не е сигнификантна за $p > 0,05$ (Wilcoxon Matched Pairs Test N 10, T=19,0, Z=0,866400, $p=0,386271$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 5, T=7,0, Z=0,134840, $p=0,892738$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 6, T=9,0, Z=0,314485, $p=0,753153$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 2, T=1,0, Z=0,447214, $p=0,654721$)

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на IL-6 и IL-6 контролен (5,4 и 2,2) кај пациентите кај кои се регистрира полиартикуларна форма на ЈИА, разликата која се регистрира кај олигоартикуларната форма (2,5 и 1,2), разликата на просечната вредност кај моноартикуларната форма (1,0 и 1,2) и кај системската форма (22,0 и 1,0), не е сигнификантна за $p > 0,05$ (Wilcoxon Matched Pairs Test N 8, T=11,0, Z=0,980196, $p=0,326990$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 4, T=70,0, Z=1,825742, $p=0,067890$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 4, T=4,0, Z=0,365148, $p=0,7715001$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 2, T=0,0, Z=1,341641, $p=0,179713$).

Разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на TNF-alfa и TNF-alfa контролен кај пациентите кај кои се регистрира полиартикуларна форма на ЈИА (3,6 и 4,5), разликата која се регистрира кај олигоартикуларната форма (4,0 и 2,0), разликата на просечната вредност кај моноартикуларната форма (4,1 и 3,1) и кај системската форма (3,6 и 3,7), не е сигнификантна за $p > 0,05$ (Wilcoxon Matched Pairs Test N 13, T=41,0, Z=0,314485, $p=0,753153$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 4, T=0,0, Z=1,825742, $p=0,067890$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 7, T=4,0, Z=0,507093, $p=0,61209$; Wilcoxon Matched Pairs Test N 2, T=0,0, Z=1,341641, $p=0,179713$).

Кај повеќе од половина од пациентите – 51,4 % со ЈИА се регистрираат покачени вредности на IL-1, а кај 48,6 % се регистрираат вредности во висина на референтните ($< 5 \text{ pg/ml}$). На контролата се регистрираат 11,4 % намалени вредности на IL-1.

Индексот на динамика регистрира темпо на опаѓање на покачените вредности на IL-1 за 16,7 % на контролниот преглед (табела 9 и графикон 9а).

Во најголем дел т.е. кај 91,4 % се регистрираат нормални вредности на IL-6 кај пациентите со ЈИА. Нултиот ден се регистрираат покачени вредности кај три (8,6 %) пациенти, за да на контролата се намали на еден (2,9 %) пациент. Индексот на динамика

регистрира темпо на опаѓање на покачените вредности на IL-6 за 66,7 % на контролниот преглед.

На контролата се регистрираат кај 5,7 % намалени вредности на IL-6 (табела 9 и графикон 9б).

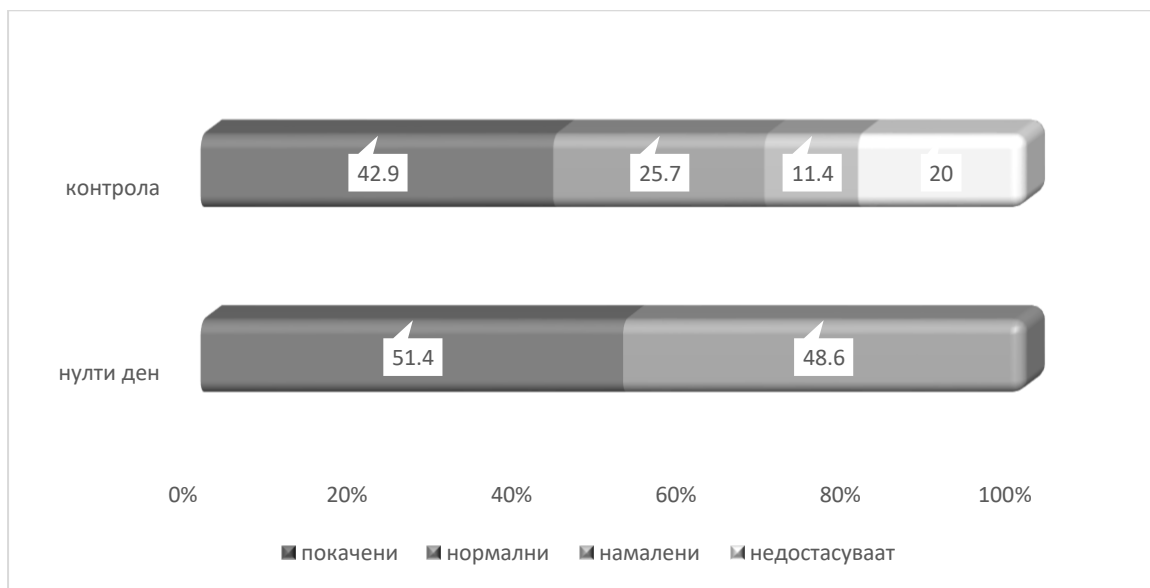
Во најголем дел т.е. кај 91,7 % се регистрираат нормални вредности на TNF-alfa кај пациентите со ЈИА. Нултиот ден се регистрираат покачени вредности кај (2,9 %) пациенти, за да на контролата не се регистрира.

На контролата се регистрираат кај еден пациент намалени вредности на TNF-alfa (табела 9 и графикон 4д).

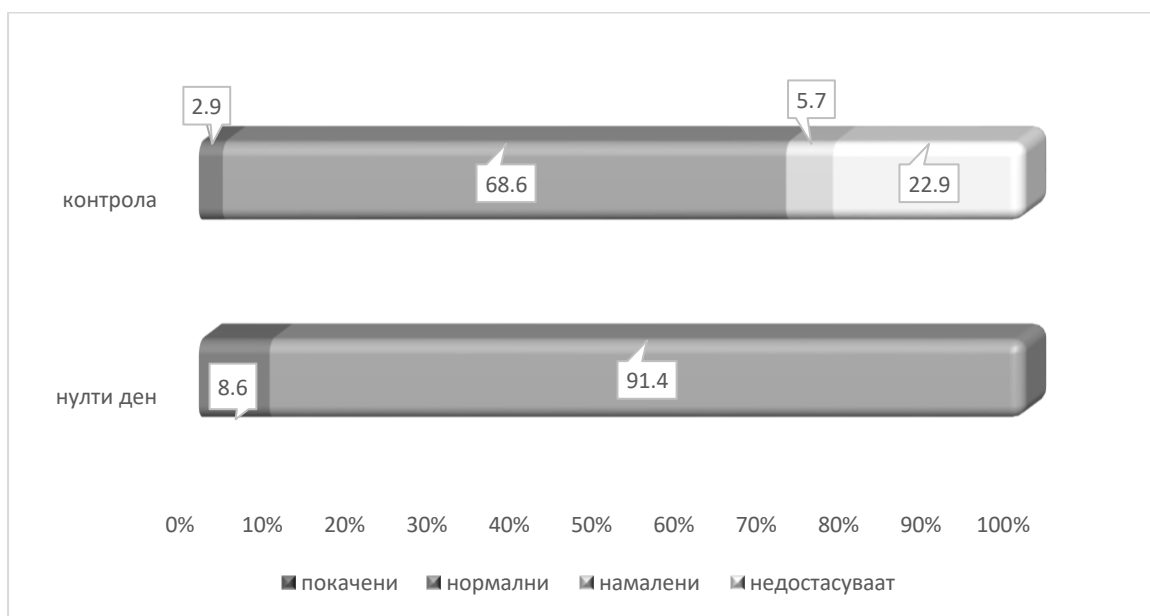
Табела 10 – Процентуален приказ на застапеноста на цитокините според вредностите во целата група

вредности	Нулти ден		контрола	
IL-1	број	%	број	%
покачени	18	51,4	15	42,9
нормални	17	48,6	9	25,7
намалени			4	11,4
недостасуваат			7	20,0
IL-6				
покачени	3	8,6	1	2,9
нормални	32	91,4	24	68,6
намалени			2	5,7
недостасуваат			8	22,9
TNF-alfa				
покачени	1	2,9		
нормални	34	97,1	26	74,3
намалени			1	2,9
недостасуваат			8	22,9

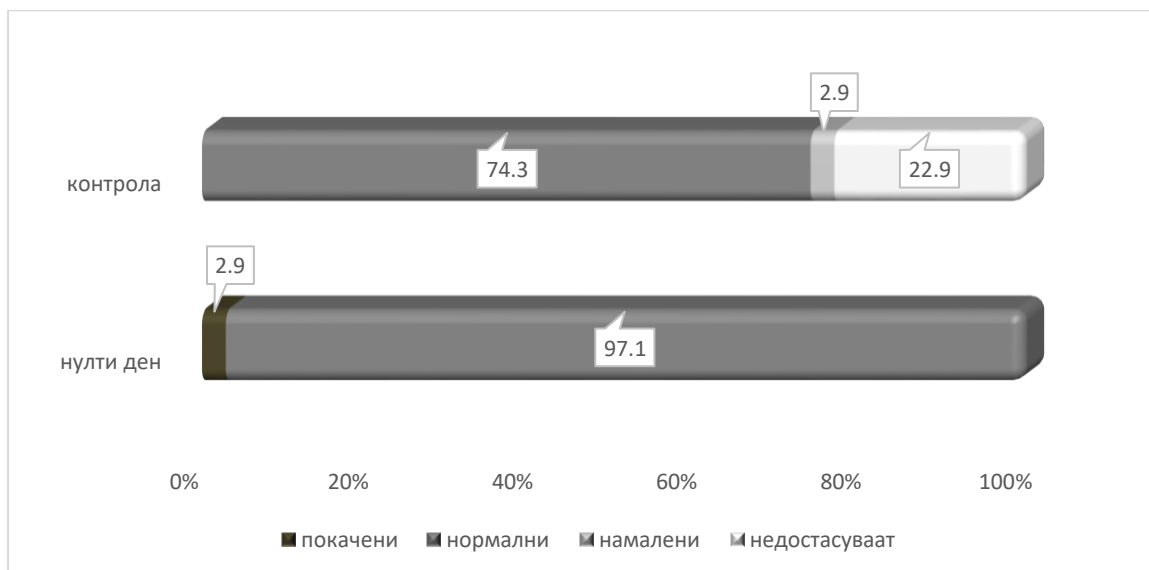
Графикон 5 – Процентуален приказ на застапеноста на **IL-1** според вредностите во целата група



Графикон 5а – Процентуален приказ на застапеноста на **IL-6** според вредностите во целата група



Графикон 56 – Процентуален приказ на застапеноста на **TNF-alfa** според вредностите во целата група



Табела 11– Процентуален приказ на застапеноста на цитокините според вредностите во целата група

	нулти		контрола		нулти		контрола	
	број	%	број	%	број	%	број	%
IL-1	полиартикуларна				олигоартикуларна			
покачен	9	52.9	8	47.1	3	50.0	2	33.33
намален			2	11.8			1	16.7
нормален	8	47.1	3	17.6	3	50.0	3	50.0
недостасуваат			4	23.5				
IL6 1								
покачен	2	11.8	1	5.9				
намален			1	5.9				
нормален	15	88.2	11	64.7	6	100.0	5	83.3
недостасуваат			4	23.5			1	16.7
TNF-alfa								
нормален	17	100.0	13	76.5	6	100.0	5	83.3
недостасуваат			4	23.5			1	16.7
моноартикуларна					системска			
IL-1								
покачен			3	33.3	2	66.7	2	66.7
намален			1	11.1				
нормален	9	100.0	3	33.3	1	33.3		
недостасуваат			2	22.2			1	33.3
IL-6 1								
покачен					1	33.3		
намален							1	33.3
нормален	9	100.0	7	77.8	2	66.7	1	33.3
недостасуваат			2	22.2			1	33.3
TNF-alfa								
покачен	1	11.1						
нормален	8	88.9	6	66.7	3	100.0	2	66.7
намален			1	11.1				
недостасува			2	22.2			1	33.3

На контролниот преглед кај пациентите со *полиартикуларна форма на ЈИА* според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на бројот на пациенти со покачени вредности на **IL-1** за 11,1 % (9 и 8)). На контролниот преглед се регистрираат двајца пациенти со намалени вредности на **IL-1**, кај останатите се регистрираат вредности кои се во дијапазонот на референтни. Недостасуваат податоци кај 23,5 % при контролата (табела 10, 11).

На контролниот преглед кај пациентите со *полиартикуларна форма на ЈИА* според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на бројот на пациенти со покачени вредности на **IL-6** за 50,0 % (2 и 1). На контролниот преглед се регистрира еден пациент со намалени вредности на **IL-6**, кај останатите се регистрираат вредности кои се во дијапазонот на референтни. Недостасуваат податоци кај 23,5 % при контролата (табела 10, 11).

На нултиот и контролниот преглед кај пациентите со *полиартикуларна форма на ЈИА* се регистрираат кај сите пациенти нормални вредности на **TNF-alfa**. Недостасуваат податоци кај 16,7 % при контролата (табела 10, 11).

На контролниот преглед кај пациентите со *олигоартикуларна форма на ЈИА* според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на бројот на пациенти со покачени вредности на **IL-1** за 33,3% . На контролниот преглед се регистрира еден пациент со намалени вредности на **IL-1**, а кај останатите се регистрираат вредности кои се во дијапазонот на референтни (табела 10, 11).

На нултиот и контролниот преглед кај пациентите со *олигоартикуларна форма на ЈИА* се регистрираат кај сите нормални вредности на **IL-6** и **TNF-alfa**, недостасуваат податоци кај 16,7 % при контролата (табела 10,11).

Кај сите пациенти на нултиот ден кај *моноартикуларната форма на ЈИА* се регистрираат нормални вредности на **IL-1**, при контролата според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање за 33,3 % (9 и 3) на нормалните вредности. Кај 3 (33,3 %) пациенти се регистрираат покачени вредности и кај еден нормални вредности. Недостасуваат податоци кај 22,2 % при контролата (табела 10, 11).

На нултиот и контролниот преглед кај пациентите со *моноартикуларна форма на ЈИА* се регистрираат кај сите нормални вредности на **IL-6**, недостасуваат податоци кај 22,2 % при контролата (табела 10, 11).

Кај 88,9% од пациентите на нултиот ден кај *моноартикуларната форма на ЈИА* се регистрираат нормални вредности на **TNF-alfa**, при контролата според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање за 25,0 % на нормалните вредности. Кај еден пациент на нултиот ден кај *моноартикуларната форма на ЈИА* се регистрира покачена вредност на **TNF-alfa**, за да на контролниот преглед вредностите се нормализирани. Недостасуваат податоци кај 22,2 % при контролата (табела 10, 11).

Кај системската форма на ЈИА се регистрираат двајца (66,7 %) пациенти со покачени вредности на **IL-1**, при што тие остануваат непроменети и при контролата. Недостасуваат податоци кај 33,3 % при контролата (табела 10, 11).

Кај системската форма на ЈИА се регистрира еден пациент со покачени вредности на **IL-6**, при што вредностите се намалуваат кај истиот при контрола. Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање за 50,0 % на нормалните вредности. Недостасуваат податоци кај 33,3 % при контролата (табела 10, 11).

Кај системската форма на ЈИА се регистрираат нормални вредности на **TNF-alfa**, при што тие остануваат непроменети при контролата. Недостасуваат податоци кај 33,3 % при контролата (табела 10, 11).

Просечната вредност на DAS-28 кај пациентите со ЈИА на нултиот ден изнесува $3,9 \pm 0,8$ (одговара на умерена активност на болеста), за да вредноста се намали на $2,9 \pm 1,1$ (одговара на ремисија) на контролата. Разликата која се регистрира помеѓу нулти ден версус контрола според Wilcoxon Matched Pairs Test е сигнификантна за $p < .05$ (T 9.000000, Z 4.597024, $p = .000004$) (табела 11).

Просечната вредност на на DAS-28 кај пациентите со полиартикуларна форма на ЈИА на нултиот ден изнесува $3,9 \pm 0,8$ (одговара на умерена активност на болеста), за да вредноста се намали на $2,7 \pm 1,1$ (одговара на ремисија) на контролата. Разликата која се регистрира помеѓу нулти ден версус контрола според Wilcoxon Matched Pairs Test е сигнификантна за $p < .05$ (T 4.000000, Z 3.309361, $p = .000935$) (табела 11).

Просечната вредност на DAS-28 кај пациентите со олигоартикуларна форма на ЈИА на нултиот ден изнесува $4,0 \pm 0,6$ (одговара на умерена активност на болеста), за да вредноста се намали на $3,0 \pm 1,3$ (одговара на ремисија) на контролата. Разликата која се регистрира помеѓу нулти ден версус контрола според Wilcoxon Matched Pairs Test е несигнификантна за $p > .05$ (T 1.000000, Z 1.069045, $p = .285050$) (табела 11).

Просечната вредност на DAS-28 кај пациентите со моноартикуларна форма на ЈИА на нултиот ден изнесува $3,2 \pm 0,8$ (одговара на умерена активност на болеста), за да вредноста се намали на $2,5 \pm 0,5$ (одговара на ремисија) на контролата. Разликата која се регистрира помеѓу нулти ден версус контрола според Wilcoxon Matched Pairs Test е сигнификантна за $p < .05$ (T 0.00, Z 2.665570, $p = .007686$) (табела 11).

Просечната вредност на DAS-28 кај пациентите со системска форма на ЈИА на нултиот ден изнесува $4,4 \pm 0,8$ (одговара на умерена активност на болеста), за да вредноста се намали на $4,3 \pm 0,4$ на контролата. На нултиот ден се регистрираат 3 пациенти, а на контролата само двајца (табела 11).

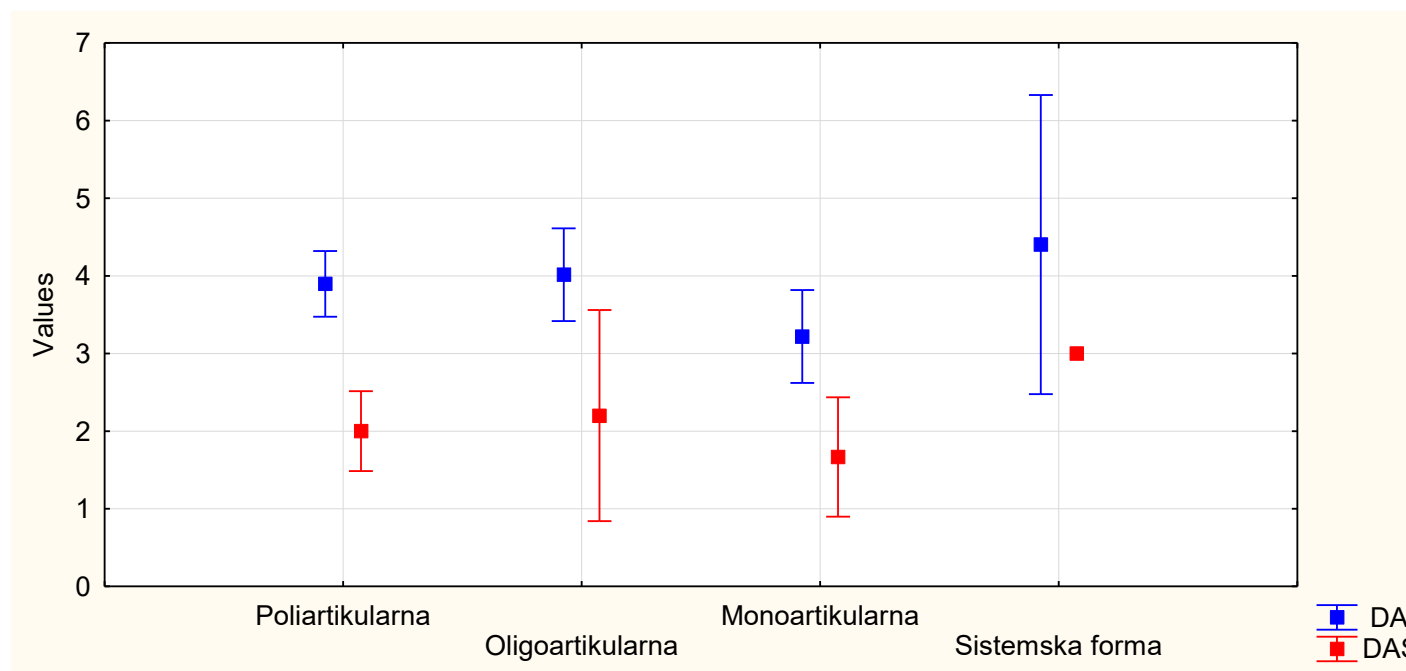
Според Kruskal-Wallis test, разликата помеѓу просечните вредности на DAS-28 помеѓу формите на ЈИА кај пациентите нултиот ден е сигнификантна за $p < .05$ (Kruskal-Wallis test: $H(3, N=35) = 8.452856$ $p = .0375$).

Според Kruskal-Wallis test, разликата помеѓу просечните вредности на DAS-28 помеѓу формите на ЈИА кај пациентите на контрола е несигнификантна за $p > .05$ (Kruskal-Wallis test: $H(3, N=33) = 4.843231$ $p = .1836$).

Табела 12 – Приказ на просечните вредности на DAS-28 кај пациентите со ЈИА

Форма на ЈИА	Нулти ден			контрола		
	просек	N	Стд. дев.	просек	N	Стд. дев.
полиартикуларна	3,9	17	0,823958	2,7	17	1,164715
олигоартикуларна	4,0	6	0,568990	3,0	5	1,285877
моноартикуларна	3,2	9	0,778476	2,5	9	0,472388
системска	4,4	3	0,775263	4,3	2	0,388909
вкупно	3,9	35	0,823989	2,9	33	1,055368

Графикон 6 – Графички приказ на пациентите според ДАС-28 скор на нулти ден и контрола



При анализа на активноста на болеста според DAS-28 скорот во испитуваната група се регистрира кај 88,6 % (31) од пациентите со ЈИА и умерена активност на болеста нултиот ден. Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање за 48,4 % на бројот на пациенти (16) со ЈИА и умерена активност на болеста на контрола.

Висока активност на болеста се регистрира кај двајца пациенти со ЈИА нултиот ден, според индексот на динамика на контролата се регистрира темпо на опаѓање за 50,0 % (табела 12 и графикон 6).

Кај еден пациент со полиартикуларна форма на ЈИА и на нултиот ден и подоцна на контрола се регистрира висока активност на болеста. Кај пациентите со полиартикуларна форма на ЈИА се регистрира умерена активност на болеста кај 94,0 % (16) нултиот ден, за да на контролата се регистрира темпо на опаѓање за 50,0 % (табела 12 и графикон 6).

Кај сите пациенти со олигоартикуларна форма на ЈИА се регистрира умерена активност на болеста, за да на контролата се регистрира темпо на опаѓање за 50,0 % (табела 12 и графикон 6). Кај 77,8 % (7) од пациентите со моноартикуларна форма на ЈИА се регистрира умерена активност на болеста, за да на контролата се регистрира темпо на опаѓање за 50,0 % (табела 12 и графикон 6).

Ниска активност како степен на активност на болеста според DAS-28 регистрира темпо на пораст помеѓу нултиот ден и контролата за 200,0 % (табела 12 и графикон 12г).

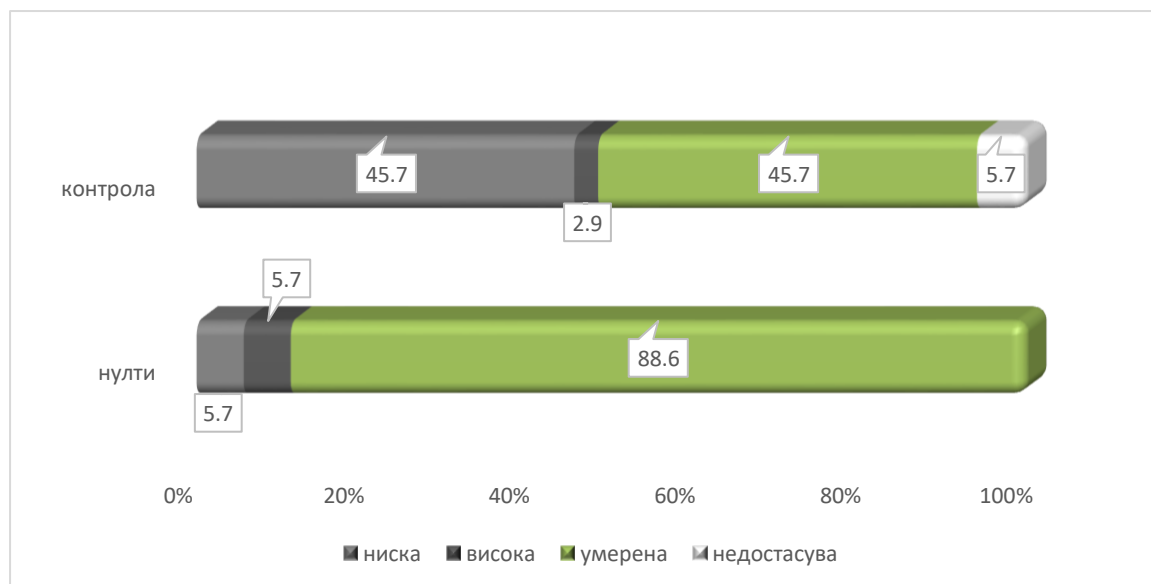
Кај еден пациент со системска форма на ЈИА се регистрира висока активност на болеста нултиот ден, за да кај истиот на контрола се регистрира умерена активност на болеста според DAS-28 скорот (табела 12 и графикон 6).

Табела 13 – Процентуален приказ на степените на активност на болеста според DAS-28 кај пациентите со ЈИА

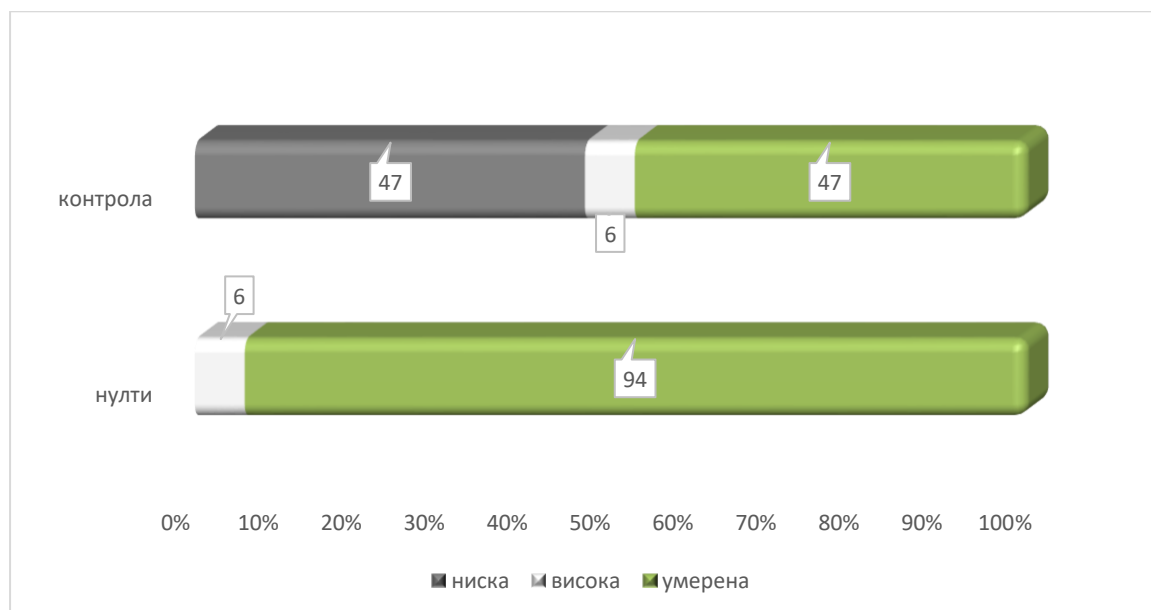
вкупно	Нулти ден		контрола	
	број	%	број	%
Ниска активност	2	5.7	16	45.7
Висока активност	2	5.7	1	2.9
Умерена активност	31	88.6	16	45.7
недостасува	0		2	5.7
Полиартикуларна форма				
Ниска активност			8	47.0
Висока активност	1	6.0	1	6.0
Умерена активност	16	94.0	8	47.0
Олигоартикуларна форма				
Ниска активност			2	33.3
Висока активност				
Умерена активност	6	100.0	3	50.0
недостасува			1	16.7
Моноартикуларна форма				
Ниска активност	2	22.2	6	66.7
Висока активност				
Умерена активност	7	77.8	3	33.3
недостасува				
Системска форма				
Ниска активност				
Висока активност	1	33.3		
Умерена активност	2	66.7	2	66.7
недостасува			1	33.3

Графикон 7 – Графички приказ на степените на активност на болеста според DAS-28 кај пациентите со ЈИА

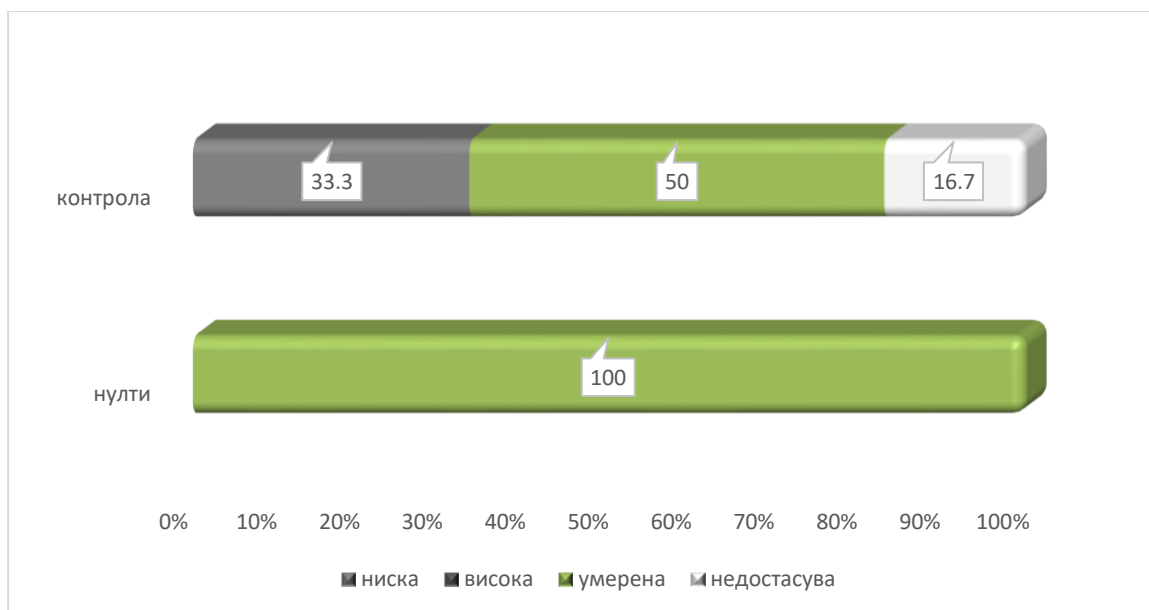
12а вкупно



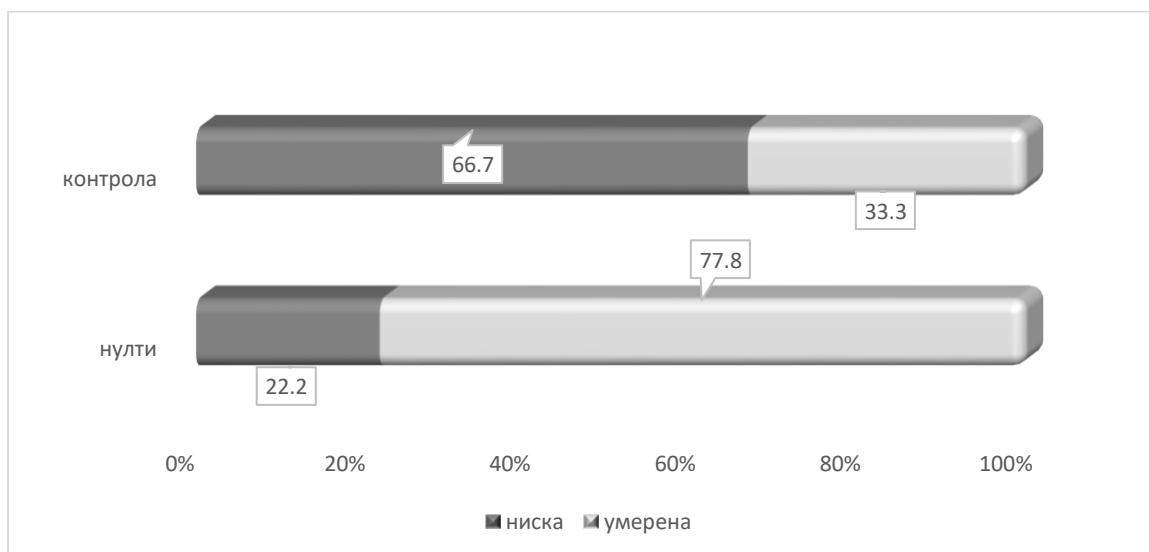
Графикон 7а – Приказ на активност на ЈИА кај пациенти со полиартикуларна форма



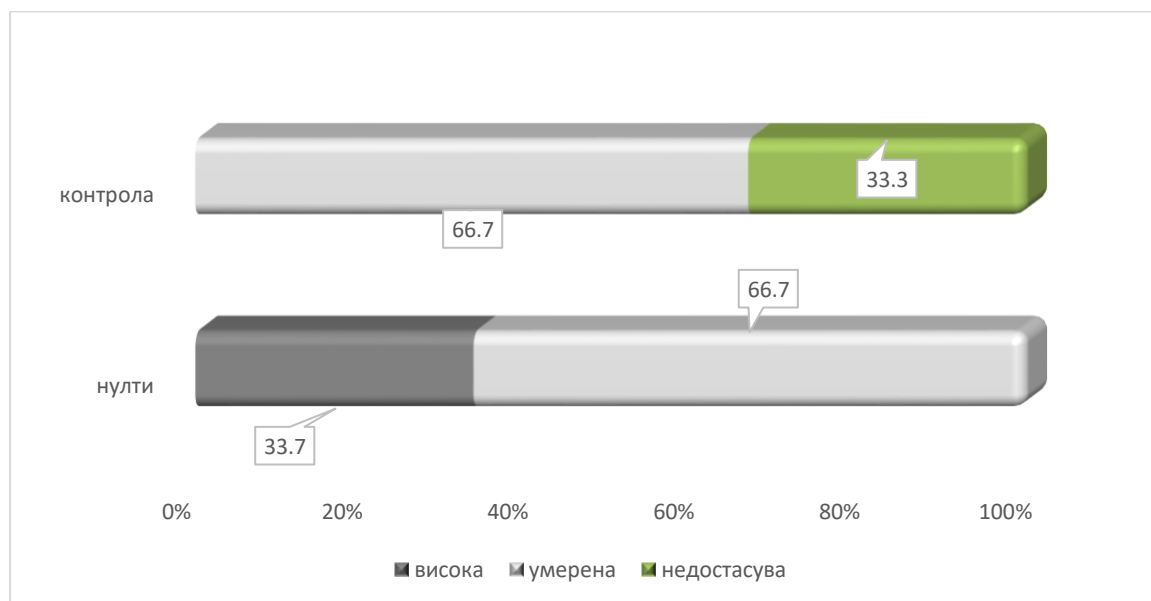
Графикон 7б – Приказ на активност на ЈИА кај пациенти со олигоартикуларна форма



Графикон 7в – Приказ на активност на ЈИА кај пациенти со моноартикуларна форма



Графикон 7г – Приказ на активност на ЈИА кај пациенти со системска форма



Табела 14 – Концентрација на IL-1 бета, IL-6 и TNF-алфа кај различни форми на јувенилен идиопатски артритис пред терапија и 6 месеци по терапија

Форми на ЈИА	Концентрација на IL-1beta пред терапија			Концентрација на IL-1beta шест месеци по терапија			p
	N	(pg/ml)	SD	N	Mean(pg/ml)	SD control	
полиартикуларна	17	9.5 (1.9031-21.8451)	7.137777	13	10,4 (1,984-15,2287)	5,565828	p=0.38627
олигоартикуларна	6	8.0 (1.9031-13.5834)	6.033935	5	6,8 (0,88-15,2287)	7,028990	p=0.89273
моноартикуларна	9	7.1 (0.8829-15.2287)	6.236090	7	7,6 (1,438-15,2287)	6,687641	p=0.75315
системска	3	10.0 (1.9031-16.0528)	7.278944	2	14,4 (13,5834-15,2287)	1,163403	p=0.65472
вкупно	35	8.6 (0.8829-21.8451)	6.540887	27	9,3 (0,88-15,2287)	6,071004	
Концентрација на IL-6 пред терапија				Концентрација на IL-6 шест месеци по терапија			p
полиартикуларна	17	5.4 (0.4206-56.3134)	13.42329	13	2,2 (0,4206-12,9828)	3,281689	
олигоартикуларна	6	2.5 (0.4206-6.8619)	2.34327	5	1,2 (0,4206-1,7592)	0,483819	p=0.06789
моноартикуларна	9	1.0 (0.4206-1.54)	0.47106	7	1,2 (0,4206-1,7592)	0,401041	p=0.77150
системска	3	22.0 (1.3194-63.4557)	35.86013	2	1,0 (1,0267-1,0267)	0	p=0.17971
вкупно	35	5.2 (0.4206-63.4557)	13.86764	27	1,7 (0,4206-12,9828)	2,312026	
Концентрација на TNF-alpha пред терапија				Концентрација на TNF-alfa шест месеци по терапија			p
полиартикуларна	17	3.6 (0.7133-8.1415)	2.426059	13	4,5 (0,0098-15,2287)	4,074915	
олигоартикуларна	6	4.0 (0.7133-9.2193)	3.529921	5	2,0 (0,0009-5,0342)	2,295093	p=0.06789
моноартикуларна	9	4.1 (0.0009-17.1985)	5.354181	7	3,1 (0,0009-5,7063)	2,440684	p=0.61209
системска	3	3.6 (1.6153-5.0342)	1.759903	2	3,7 (3,4106-4,0494)	0,451700	p=0.17971
вкупно	35	3.8 (0.0009-17.1985)	3.405745	27	3,6 (0,0009-15,2287)	3,286556	

Табела 15 – Процент на пациенти со зголемени, нормални и намалени вредности на концентрација на цитокините и податоци кои недостасуваат

Цитокини	Почетна точка		По 6 месеци	
IL-1	N	%	N	%
зголемени	18	51,4	15	42,9
нормални	17	48,6	9	25,7
намалени			4	11,4
Недостасува податок			7	20,0
IL-6				
зголемени	3	8,6	1	2,9
нормални	32	91,4	24	68,6
намалени			2	5,7
Недостасува податок			8	22,9
TNF-alfa				
зголемени	1	2,9		
нормални	34	97,1	26	74,3
намалени			1	2,9
Недостасува податок			8	22,9

Табела 14 ги покажува нивоата на IL-1beta, IL-6 и TNF-alfa кај пациенти со различни типови на ЈИА во момент на дијагноза и 6 месеци по започнување на третманот. Овие разлики не беа статистички сигнификантни. Движењето на цитокинското ниво во две клучни точки е прикажано на табела 15.

5. ДИСКУСИЈА

Јувенилниот идиопатски артритис претставува хронична болест, која има различни клинички и епидемиолошки како и генетски карактеристики. Во последните 15 години има големи придобивки во дијагностиката, терапијата и следењето на јувенилниот идиопатски артритис, особено со примена на мултидисциплинарен пристап од страна на педијатар ревматолог, адултен ревматолог, офталмолог, ортопед и физијатар. Психолошката поддршка на пациентот и неговото семејство е многу важна во долготрајниот процес на лекување за што подобар исход. Целта на ова мултидисциплинарно следење е вовед и што подолга ремисиона фаза на болеста. До сега потврдена терапија со метотрексат и нестероидни антиинфламаторни лекови, може да доведе до добра ремисија на заболувањето, како и локалната апликација на кортикостероидни лекови во големите зглобови. Кај определен број на пациенти, кои не дале доволно добар тераписки и клинички одговор на конвенционалната терапија со метотрексат воведување на биолошка терапија, дава надеж за добар краен исход повлекување на отокот и болката и подобрување на прогнозата на болеста.

Во нашата студија анализиравме 35 пациенти со дијагноза јувенилен идиопатски артритис. Најголем број од нашите пациенти беа женски (65,7%) што е во корелација со претходно објавените податоци. Јувенилниот идиопатски артритис претставува хронична болест, која има различни клинички и епидемиолошки како и генетски карактеристики. Во последните 15 години има големи придобивки во дијагностиката, терапијата и следењето на јувенилниот идиопатски артритис, особено со примена на мултидисциплинарен пристап од страна на педијатар ревматолог, адултен ревматолог, офталмолог, ортопед и физијатар^(1,2,3). Женските пациенти беа со помала возраст во однос на машките во моментот на дијагностицирање на болеста. ЈИА е клинички хетерогено заболување со различни клинички аспекти меѓу децата⁽⁴⁾. Седумнаесет од нашите пациенти со јувенилен идиопатски артритис беа со полиартикуларна форма на болеста. Девет пациенти беа со моноартикуларна форма, шест пациенти имаа олигоартикуларна форма и три имаа системска форма на болеста. Генетските фактори може да придонесат за подобро разбирање на етиологијата и патогенезата на различните форми на јувенилниот идиопатски артритис. Неколку студии покажаа дека мајорниот хистокompatибилен комплекс (МНС) е најважен генетски фактор за појава на јувенилен идиопатски артритис. Во нашата група на пациенти со јувенилен идиопатски артритис најфреквентни HLA-B алелни групи беа: HLA-B*27, B*35 и B*18. Кога ја споредивме фреквенцијата со здравата популација статистички значајни разлики беа пронајдени за две алелни групи, а тоа се HLA-B*27 ($p=0,001959$, OR=3,39) и за HLA-B*15 ($p=0,000058$ OR=7,29). Според ова може да се донесе заклучок дека овие алелни групи го зголемуваат ризикот за појава на јувенилен идиопатски артритис. Најфреквентни алелни групи меѓу HLA-DRB1 локусите беа DRB1*11, *01, *04 и *16, но статистичка значајност или сигнификантност за зголемен ризик од појава на јувенилен идиопатски артритис беше пронајден само за DRB1*08 ($p=0,02758$, OR=4,54). Во мета-анализа зголемен ризик за појава на ЈА беше најден за HLA-B*27, HLA-DRB1*08 и HLA-DRB1*11 алелите, додека HLA-DRB1*04 покажа протективна улога за ЈА^(2,11). Во нашата студија се обидовме да

ги поделиме различните групи на пациенти со јувенилен идиопатски артритис по фреквенција, но бројката беше мала за да достигне статистичка сигнификантност. Сепак, со мета-анализа утврдивме дека олигоартикуларната форма на јувенилен идиопатски артритис беше асоцирана со HLA-DRB1*08, HLA-DRB*11 и HLA-DPB1*01:02 алелите. Зголемен ризик за РФ негативната полиартикуларна форма на ЈИА беше најдена за алелите DRB1*08 и DRB1*11 и DPB1*01:03. Зголемен ризик за РФ позитивна полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис беше пронајдена за DRB1*04 и DRB1*01 алелите. Hersh и Prahalad во нивната студија заклучиле дека РФ негативната олигоартикуларна и полиартикуларна форма на јувенилен идиопатски артритис имаат заедничка фенотипска сличност со исклучок на бројот на зафатени зглобови. HLA-DRB1*08 беше споделен како заеднички предиспонирачки фактор, како што беше потврдено со нашите резултати. Во моментот на дијагноза половина од пациентите (51,4%) имаа зголемени нивоа на IL-1 beta. По спроведување на третманот забележавме намалување на овие нивоа на кај 11,4 % од пациентите. Најголем број од пациентите (91,4%) имаа нормални нивоа на IL-6 во времето на поставување на дијагнозата. Детектиравме само три пациенти со зголемени концентрации, но 6 месеци по третманот забележавме намалување на истите кај два пациенти. Најголем број од пациентите со јувенилен идиопатски артритис имаа нормални нивоа на TNF-alfa (97,1 %). Концентрацијата беше зголемена само кај еден пациент, но и кај него по 6 месеци од спроведување на третманот концентрациите се нормализираа^(7,8,9,10,11,12,13,15).

Во двегодишна проспективна студија Spirchez M et al. ја евалуирале поврзаноста на

IL-1alfa, IL-6 и TNF-alfa кај деца со јувенилен идиопатски артритис со активноста на болеста и клиничката слика. Тие ги споредиле резултатите од 40 пациенти со јувенилен идиопатски артритис со 18 здрави деца. При споредбата е увидено дека зголемени нивоа на IL-6 имало кај пациентите со јувенилен идиопатски артритис со активна форма на болеста, споредено со пациентите со неактивна болест. За секоја ЈИА група имало статистички сигнификантна разлика меѓу вредностите на IL-6 кај пациентите со активна болест и кога пациентите биле во ремисија. Тие заклучиле дека IL-6 може да служи како биомаркер за активноста и тежината на болеста^(67,72).

Rooney M, David J. et al. во нивната студија евалуирале 5 пациенти со системска форма на јувенилен идиопатски артритис. Нивоата на IL-6 биле високи кај овие пациенти и било во корелација со активноста на болеста. Ваква поврзаност не била нотирана кај пациенти со полиартикуларна форма на ЈИА. Пациентите со системска форма на јувенилен идиопатски артритис биле следени во нивната фебрилна фаза на болеста кога и нивоата на IL-6 биле највисоки, а овие нивоа се намалувале кога пациентите немале треска⁽⁶⁸⁾.

Во нашата студија бројот на пациенти беше мал, според тоа и асоцијацијата со некои локуси беше слаба. Поради помалата популациона група е тешко да се создаде кохорта од пациенти, но резултатите од нашата студија може да се употребат за различни мета анализи со цел да се испита ЈИА суспектибилноста кај конкретните суптипови меѓу етничките групи, зависно од присуството на специфични алели кои имаат

предиспозиција за појава на болеста или би имала протективна улога кај секоја индивидуа.

Од се изложеното може да се заклучи дека во нашата студија најдовме 3 алелни групи во HLA-B и –DRB1 локусите за асоцијација со јувенилен идиопатски артритис.

HLA-B*27, HLA-B*15 и HLA-DRB1*08 покажаа висок ризик за појава на јувенилен идиопатски артритис со различни клинички форми. Концентрацијата на проинфламаторни цитокини е важна за селекција на најдобри терапевтски стратегии за третман на пациентите.

Во ретроспективна студија изработена во Саудиска Арабија на Кралскиот универзитет Абдулазиз, кај 49 деца со дијагноза јувенилен идиопатски артритис кои ги исполнувале ILAR-критериумите е испитувана анемијата на хроничитет. Пациентите биле на возраст од 2 до 18 години, 38 од нив (77,6 %) имале јувенилен идиопатски артритис, додека 8 пациенти (16 %) имале системски лупус еритематодес. При изработка на студијата е утврдено дека анемија на хроничитет претставува најфреквентно хематолошко заболување кај заболениите од јувенилен идиопатски артритис. Најфреквентен суптип кај кој се јавила анемија на хроничитет била олигоартикуларната форма на јувенилен идиопатски артритис, по што следувала системската форма на јувенилен идиопатски артритис. Највообичаен патофизиолошки механизам кој води кон анемија кај пациентите е инфламацијата, која корелира со тежината на болеста вклучително и бројот на зафатени зглобови со артритис. Исто така предвид се земени и инфламаторни маркери, седиментација на еритроцити и ЦРП. ⁽²⁵⁾

Од клиничките карактеристики во тек на обработка на пациентите се одвоија пациентите со системска форма на јувенилен идиопатски артритис. Добивајќи податоци од литературата околу системската форма на јувенилен идиопатски артритис која се разликува по своите одлики од класичната форма на јувенилен артритис, во науката се наметнува прашање околу класификацијата на оваа група пациенти. Дали повеќе припаѓаат на пациенти со автоимунно заболување или повеќе наликуваат на пациенти со антиинфламаторни заболувања. Споредбата е направена поради бројните сличности на овие две состојби, но и постојните разлики. На пример, разликите се во етничката припадност. Пациентите со фамилијарна медитеранска треска кое е рецесивно генетско заболување се Турци, неашкенази Евреи, а пациентите со јувенилен идиопатски артритис се припадници на други етнички заедници. Во нашата група припадниците беа од македонска националност. Во нашата група претставниците се 3 женски, за разлика од студиите кои укажуваат на предоминирање на машкиот пол кај системската форма на ЈХИ, но мора да се земе предвид ограничениот број на испитаници кој би можел да прикаже и некој процент на предоминација на машки пол доколку испитаничката група би била поголема. Истата полова предоминација на машки пол предоминира и кај

фамилијарна медитеранска треска. Заедничка карактеристика на двете заболувања е појава на едnodневни до тридневни епизоди на трески со синовитис, серозитис, или исип по кожата. Исто така и нападите кај фамилијарната медитеранска треска можат да бидат од абдоминален, плеврален артритичен тип, и нападите може да се менуваат со тек на време.

Нативни графии на абдомен кај фамилијарна медитеранска треска може да покажат нивоа на воздух и течност, а КТ може да покаже истенчени мезентеријални набори, лимфаденопатија, спленомегалија или благ асцит. Повторувачки епизоди може да доведат до перитонеални атхезии.

Сите овие манифестации се можни и кај пациенти со системска форма на јувенилен идиопатски артритис.

Акутниот моноартикуларен артритис е многу карактеристичен за фамилијарната медитеранска треска, исто така честа е зафатеност на колената, глуждот или колкот. Таквите напади имаат тенденција да траат подолго од сериозните епизоди (околу една недела), понекогаш со големи ефузии, силна болка и неспособност овие зглобови да поднесат тежина. Синовиијалната течност често изгледа септична со околу 100.000 полиморфонуклеарни леукоцити/ mm^3 , но културата е стерилна. Отоци на меките ткива може да се видат на рендгенските снимки направени за време на нападите, но ерозивни промени не се јавуваат. Може да се јават и други помалку чести олиго- или полиартикуларни форми на артритиси особено кај децата. Артралгијата е исто така честа кај фамилијарната медитеранска треска. Пред колхицинот околу 5 % од пациентите со акутен моноартикуларен артритис развивале продолжен артритис, обично на колкот. Можно било појавување и на секундарни остеоартритични промени, остеонекроза, а кај некои пациенти имало потреба од замена на колкот. Хроничен сакроилеитис може да се јави кај пациенти со фамилијарна медитеранска треска без оглед на HLA-B27 статусот или терапијата со колхицин.

Сите овие манифестации се присутни и кај системската форма на јувенилен идиопатски артритис, со таа разлика што при јувенилен идиопатски артритис со зглобна зафатеност има и ерозивни промени на зглобовите.

Плевритис може да се појави само со треска или придружен со абдоминална болка кај фамилијарната медитеранска треска. Плевритичните епизоди обично се унилатерални со силна прободувачка болка во градите и во некои случаи со дијафрагмална болка, која

се проектира во рамото од истата страна. Радиографските наоди може да вклучат ателектаза поради имобилизирање и во мал дел случаи (плеврална ефузија).

Овие плеврални манифестации се можни и кај системската форма на јувенилен идиопатски артритис.

Од кожни промени се јавува еризипилоиден еритем, јасно ограничено еритематозно топло отечено подигнување на задниот дел на ногата, глуждот или долниот дел на ногата (уни- или билатерално).

Кај системската форма на јувенилен идиопатски артритис кожните промени се слични, но дифузно распространети.

Мијалгија може да е присутна кај двете болести.

Други форми на васкулитис (Henoch-Shonlein purpura, nodozen poliarterit) е можно да се јават кај болни со фамилијарна медитеранска треска, а васкулити се можни и кај болни со системска форма на јувенилен идиопатски артритис.

Системска амилоидоза се развива во подгрупата на фамилијарна медитеранска треска, а таа не е типична за системска форма на јувенилен идиопатски артритис. Амилоидот се таложи во бубрезите, адреналните жлезди, тенкото црево, слезината, белите дробови и тестисите. Како манифестација на бубрезите може да даде од албуминурија до нефритичен синдром и откажување на бубрезите.

Кај некои пациенти со системска форма на јувенилен артритис можна е појава на еритроцитурија во урината, но не се прикажани случаи на откажување на бубрезите.

Со амилоидоза кај ФМТ во гастроинтестиналниот тракт може да доведе до малапсорпција. Во тестисите таложењето може да доведе до азооспермија и неплодност.

Со амилоидоза вообичаено не се зафатени срцето, невропатиите и артопатиите.

Од лабораториските анализи има сличности во наод на блага хронична анемија кај ФМТ, а истата е присутна кај пациенти со јувенилен идиопатски артритис.

Системската форма на јувенилен идиопатски артритис главно ги медијира IL-1, IL-6 и најверојатно припаѓа повеќе на автоинфламаторна болест отколку на автоимуна болест. Студиите се надеваат дека помодерни техники како генска експресија, Т-клеточна функција и мултиплекс студиите ќе помогнат повеќе за дефинирање на хомогени

категории на болеста и уште поважно ќе помогнат во предикција на долгорочниот исход и дефинирање на уште посспецифични третмани⁽⁷⁶⁾.

За разлика од системската форма на јувенилен идиопатски артритис за кој ги изнесовме претходно одликите, при изработка на студијата се утврди дека олигоартикуларната и полиартикуларната форма на јувенилен артритис покажале слични биомаркерски профил и во плазма и во синовијална течност, заради тоа може да се претпостави дека имаат слични механизми на активирање на болеста⁽⁵⁵⁾. Клиничкото и биохемиското следење на пациентите со јувенилен идиопатски артритис, кој е хронична болест и бара долг третман кај сите пациенти, се изведува на секои 4 до 6 недели. Ова се прави и заради склоноста за транзиторно зголемување на хепаталните проби при терапија со метотрексат и биолошка терапија, како и можна елевација на липидниот статус кај пациентите на терапија со амр. Аstemra. Кај пациентите со ЈХИ може да се јави анемија во склоп на основната дијагноза, односно анемија на хроничитет, заради што се определува крвна слика и серумско железо за соодветен третман на истата. Ова следење се спроведува со цел рано откривање на биохемиските нарушувања и брза корекција на параметрите^(80,81,82,83).

Кај пациентите со јувенилен артритис се јавува преклопување на дијагнози (overlap). Кај 1 пациент е нотиран хипотиреоидизам, кај 1 пациент предвремен пубертет, кај 1 хирзутизам. Кај 1 пациент со системска форма на јувенилен идиопатски артритис се нотираше низок раст.

Во текот на студијата се реализираа предвидените анализи на ANA, ADNA, anti ccr, anti SSA, anti SSB во ревматолошката адултна амбуланта, за да можеме пациентите да ги класифицираме и како пациенти со јувенилен идиопатски артритис со позитивни ревматски антитела и пациенти со јувенилен идиопатски артритис со негативни антитела^(16,17).

Кај голем дел од нашите пациенти со јувенилен идиопатски артритис поради оток во колената или појава на коксит имаше потреба од реализација на ортопедски преглед со реализирање на ехо на колена и аспирација на синовијална течност или апликација на кортикостероидна терапија. Често пати за таа цел имавме и консултации со адултен ревматолог и ортопед.

Еден дел од пациентите при дијагностика на болеста реализираа РТГ на зглобови, додека кај дел од пациентите за попрецизна дијагностика се реализираше и магнетна резонанца на зглобови или, пак, компјутерска томографија.

6. ЗАКЛУЧОК

Во текот на изработката на студијата се дојде до следните заклучоци:

1. Во однос на возраста од 35 пациенти кои земаа учество во докторската дисертација со дијагноза јувенилен идиопатски артритис, просечната возраст за машкиот пол беше повисока во времето на дијагностика во однос на женскиот. Според тоа, девојчињата се разболуваат од јувенилен идиопатски артритис порано во однос на машките деца (возраст 9 години) со статистичка значајност $< 0,05$.
2. Поголемиот дел од пациентите беа од женски пол 65,7 % наспроти 34,3 % од пациентите кои беа од машки пол, со статистичка значајност.
3. Во однос на застапеноста на различни суптипови на јувенилен идиопатски артритис, во нашата студија доминира полиартикуларната форма со 48,6 %, по неа следува моноартикуларната форма со 25,7 %. Со тоа се потврдува дека моноартикуларната форма е застапена само во детската возраст и не се детектира во адултна возраст.
4. Во нашата студија во однос на националноста најголем број на испитаници беа Македонци (71,4 %), а потоа следуваа албанската националност со 14,3 %.
5. Најголем број од учесниците беа од главниот град Скопје, а потоа следуваа останатите градови.
6. Во однос на генотипизацијата на HLA-B локусот, во нашата група идентификувавме 18 HLA-B алели, при што најзастапени беа HLA*B27 и HLA*B35 со 14,29 %, а статистички значајна разлика помеѓу пациентите и контролната група беше детектирана за HLA-B*27 ($p=0,00195$) и B*15 ($p=0,00005$).
7. Кај полиартикуларната форма најчест е алелот HLA*B*27, додека кај пациентите со олигоартикуларната форма најзастапени беа алелите HLA-B*35 и HLA-B*15.
8. Кај пациентите со системска форма на јувенилен идиопатски артритис најчест беше HLA-B*15.
9. Во однос на типизацијата на HLA-DRB1 локусот, во нашата група беа идентификувани 10 алели, најчести беа HLA-DRB1*11 (35,71%) и HLA-DRB1*01 (12,87 %). Статистички значајна разлика помеѓу испитуваната и контролната група беше идентификувана за HLA-DRB1*08 ($p=0,02758$).

10. Во нашата студија во однос на цитокинското ниво се регистрираа повисоки вредности на IL-1, при што највисока вредност на IL-1 beta се регистрираше кај пациентите со системска форма на јувенилен идиопатски артритис.
11. Цитокинското ниво на IL-6 беше највисоко кај пациенти со системска форма на јувенилен идиопатски артритис како и кај полиартикуларната форма. Поради тоа вредностите на IL-6 се сметаат за мерило дали пациентот е во ремисија или има рецидив.
12. Во однос на цитокинските нивоа на TNF-alfa не беа забележани вредности над референтните граници.
13. Во однос на терапијата најголем број од пациентите примале базична терапија со метотрексат – 51,4 %, потоа следуваат пациентите со биолошка терапија со инхибитор на IL-6 Amp. Actemra 22,9 %. Процентуалната застапеност на терапијата со Methotrexat наспроти застапеноста на останатите модалитети на терапија е сигнификантна за $p < 0,05$.
14. Во однос на начинот на апликација на терапијата во нашата студија доминира пероралната терапија со 54,3 %, а 22,9 % примале терапија интравенозно.
15. Во докторската дисертација се изврши ДАС-28 скорирање на пациентите заради утврдување на тежината на болеста. Просечната вредност на ДАС-28 кај пациентите на почетокот изнесува 3,9 (одговара на умерена активност). Додека во контролата ДАС-28 скорот се намали на 2,9 (што одговара на ремисија). Ова зборува дека по спроведување на соодветна терапија кај пациентите се подобри клиничката состојба.

С НQA прашалник за функционалноста на вашето дете со дијагноза јувенилен идиопатски артритис

Почитувани родители, преку овој прашалник сакаме да добиеме информација колку болеста на вашето дете го афектира неговото/нејзиното секојдневно живеење. Во следниов прашалник ве молиме одговорете на прашањата кои се однесуваат само на ограничувањата на детето предизвикани од болеста јувенилен идиопатски артритис. Доколку прашањето за некоја активност не е соодветно за возраста на вашето дете ве молиме штиклирајте ја графата НЕ Е АПЛИКАБИЛНО.

Пациент:- _____

КДБ број: _____

Возраст на пациентот во моментот на пополнување на прашалникот: _____

1. Дали во текот на денот вашето дете чувствува утринска вкочанетост?

Колку време му е потребно на вашето дете да се врати на секојдневните активности?

- 15 мин
- 30 мин
- Повеќе од 30 мин.

2. Набројте кои од дадените зглобови се отечени или болни во последнава недела

- Зглобовите на колената
- Скочните зглобови
- Малите зглобови на прстите на рацете (ако е отечен или болен само еден прст наведете кој) _____
- Малите зглобови на прстите на нозете (ако е отечен или болен само еден прст наведете кој) _____
- Почнува да чувствува болка во колковите со кривење при одење

3. Дали до моментот на преглед кај детето се јавиле оток, црвенило или оток на друг зглоб кој досега не бил заболел?

Да- _____.(напишете на кој зглоб)

Не

4. Облекување

Дали вашето дете може соодветно да се облече вклучително и закопчување на копчиња или врзување на врвци или лепенки на чевли? (зависно од возраста)

Без тешкотии -----

Со помала тешкотија.....

Потешко се облекува.....

Не е во можност да ја извршува активноста-----

Прашањето не е апликабилно за возраста на моето дете.....

5. Дали вашето дете може да ја допре главата со дланките?

Без тешкотии.....

Со помала тешкотија.....

Потешко ја извршува таа активност....

Прашањето не е апликабилно за возраста на моето дете.....

6. Дали вашето дете може да пишува или црта?

Без тешкотии....

Со помала тешкотија.....

Има тешкотии за стабилно држење на молив или боица.....

Прашањето не е апликабилно за возраста на моето дете....

- 7. Доколку вашето дете има тешкотии од друга област од секојдневното живеење која не е наведена во овој прашалник ве молам да ја изнесете (на пр. јадење, качување по скали и слично)**

Ви благодариме на соработката.

Датум

7. ЛІТЕРАТУРА

1. **Ravelli A**, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8. PMID: 17336652
2. **Martini A**, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1260-1263. [PubMed] [Google Scholar]
3. **Gowdie PJ**, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:301-327. [PubMed] [Google Scholar]
4. **Zaripova LN**, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Aug 23;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.
5. **Rigante D**, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49(2): 253-261. doi: 10.1007/s12016-014-8460-9.
6. **Prakken B**, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4. PMID: 21684384.
7. **De Silvestri A**, Capittini C, Poddighe D, Marseglia GL, Mascaretti L, Bevilacqua E, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec;16(12):1230-1236. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.007. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29037901.
8. **Hollenbach JA**, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, Langefeld CD, Thomson G, Erlich HA, Glass DN. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1781-1791
9. **Hersh AO**, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:113-124.
10. **Cobb JE**, Hinks A, Thomson W. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects. *Rheumatology (Oxford)* 2014 53(4):592-599.
11. **Prahalad S**, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008; 6:11. doi: 10.1186/1546-0096-6-11.
12. **Sonkar GK**, Usha U, Singhs Is HLA B27 a useful test in the diagnosis of juvenile spondyloarthropathies? *Singapore Med J* 2008;49:795-799
13. **Angeles-Han ST**, Mc Cracken , Steven Yeh et al. HLA Associations in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis with and without uveitis *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6043-6048

14. **Diurello CA.** Interleukin1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases *Blood* 2011;117(14):3720-373719.
15. **Kirijas M,** GenadievaStavrik S, Senev A, Efinska Mladenovska O, Petlichkovski A. HLA-A, -B, -C and –DRB1 allele and haplotype frequencies in the Macedonian population based on a family study. *Hum Immunol*2018; 79(3): 145-153. doi:10.1016/j.humimm.2017.12.003.
16. **Ravelli A,** Varnier GC,Oliviera S et al.Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis.*Arthritis Rheum.*2011;63:267-75
17. **Avouc J,** Gossec L and Dougados M (2006) Diagnostic and predidective value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review.*Ann Rheum Dis* 65:845-851
18. **Consolaro A,** Ruperto N, Filocamo G, Lanni S, Bracciolini G, Garrone M, Scala S, Villa L, Silvestri G, Tani D, Zolesi A, Martini A, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Seeking insights into the EPidemiology, treatment and Outcome of Childhood Arthritis through a multinational collaborative effort: Introduction of the EPOCA study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012 Nov 20;10(1):39. doi: 10.1186/1546-0096-10-39. PMID: 23164467; PMCID: PMC3551702.
19. **Saurenmann RK,**Rose JB,Tyrell P,Feldman BM,Laxer RM,Shnider R et al.Epidemiology of juvenile idioapthic arthritis in a multiethnic cohort.*Arthritis Rheum.*2007;56:1974-1984. [PubMed] [Google Scholar]
20. **Helmick CG,**Felson DT,Lawrence RC,Gabriel S,Hirsch R,Kwoh CK,et al.National Arthritis Data Workgroup.Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States.Part I.*Arthritis Rheum.*2008;58:15-25.[PubMed] [Google Scholar]
21. **Abou El-Soud,** A.M., El-Najjar, A.R., El-Shahawy, E.E., Amar, H.A., Hassan, T.H., Abd-Allaha, S.H., et al . (2013) Prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis in Sharkia Governorate, Egypt: Epidemiological Study. *Rheumatology International*, 33, 2315-2322.
22. **Abdwani, R.,** Abdalla, E., Al Arawi, S. and Al-Zakwani, I. (2015) Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis in Oman. *Pediatric Rheumatology Online Journal* , 13, Article No. 33.
23. **Ivan Malcic** I sor. Reumatske bolesti decje dobe.Skolska knjiga- Zagreb 1994
24. **Shatha M,** Albokhari,Mohamed Muzaffer- Anaemia in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Other Pediatric Rheumatologic Diseases : A Retrospective Study-Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Disease > Vol.11 No4, November 2021
25. **Petty RE,** Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International

League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2. PMID: 14760812.

26. **Cimaz R**. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2016 Sep;15(9):931-4. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.004. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27392503.

27. **Cimaz R**, Von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly*. 2012 May 9;142:w13582. doi: 10.4414/smw.2012.13582. PMID: 22573189.

28. **Ravelli A**, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmberg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 - Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26314788.

29. **Minoia F**, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, Lehmberg K, Weitzman S, Insalaco A, Wouters C, Shenoi S, Espada G, Ozen S, Anton J, Khubchandani R, Russo R, Pal P, Kasapcopur O, Miettunen P, Maritsi D, Merino R, Shakoory B, Alessio M, Chasnyk V, Sanner H, Gao YJ, Huasong Z, Kitoh T, Avcin T, Fischbach M, Frosch M, Grom A, Huber A, Jelusic M, Sawhney S, Uziel Y, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3160-9....

30. **S.J.Vastert**, W.Kuis, and A.A. Grom, "Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy", *Best practice and Research*, vol.23, no.5, pp.655-664, 2009

31. **Ringold S**, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, *et al*. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2499-2512. doi: 10.1002/art.38092.

32. **Schmidt T**, Berthold E, Arve-Butler S, Gullstrand B, Mossberg A, Kahn F, *et al.* Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have skewed synovial monocyte polarization pattern with functional impairment-a distinct inflammatory pattern for oligoarticular juvenile arthritis. *Arthritis Res Ther* 2020; Aug22(1):186. doi: 10.1186/s13075-020-02279-9.
33. **Stoll ML**, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):437-43. doi: 10.1097/BOR.0b013e328348b278. PMID: 21709556.
34. **Berntson L**, Fasth A, Anderson-Gare B *et al.* The influence of heredity for psoriasis on the ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2454-8
35. **Ravelli A**. The JADAS : A Simple and Reliable Tool for the Measurement of Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Pediatr Rheum* 2014;3:1-3.
36. **American College of Rheumatology** Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46
37. **Bahabri S**, Al-Sewairi, W., Al-Mazyad, A., Karrar, A., Al-Ballaa, S., El-Ramahai, K., *et al.* (1997) Juvenile Rheumatoid Arthritis: The Saudi Experience. *Annals of Saudi Medicine*, 17, 413-418
38. **Brunner HI**, Ruperto N, Zuber Z, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74>1110-1117. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205351. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Ref list]
39. **Martini A**, Ruperto N. Quality of life in juvenile idiopathic arthritis compared to healthy children. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;23:1-7. [Google Scholar]
40. **Horlyck A**, Heuck C, Herlin T. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Aug 10;15(1):63. doi: 10.1186/s12969-017-0194-9. PMID: 28797267; PMCID: PMC5553592.
41. **Twilt M**, Pradsgaard D, Spannow AH, Horlyck A, Heuck C, Herlin T. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Aug 10;15(1):63.
42. **Cleary AG**, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88:192-6. 29. Twilt M, Pradsgaard D, Spannow AH,
43. **Ravelli A**, Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol*. 2000;27:1830-327.

44. **Schmidt T**, Berthold E, Arve-Butler S, Gullstrand B, Mossberg A, Kahn F,*et al.* Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have skewed synovial monocyte polarization pattern with functional impairment-a distinct inflammatory pattern for oligoarticular juvenile arthritis. *Arthritis Res Ther* 2020; Aug22(1):186. doi: 10.1186/s13075-020-02279-9.
45. **Emery,P**,Keystone,E., Tony,H.P.,Cantagrel,A.,van Vollenhoven,R.,Sanchez,A.*et al.*(2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67: 1516-15237.
46. **Pallinti Vassanthi**,Ganesan Nalimi and G.Rajaseshap Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis :a review *APLAR Journal of Rheumatology* 2007;10:270-16.
47. **Ringold S**, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y,*et al.* 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis:recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2499-2512. doi: 10.1002/art.38092.
48. Sasaki K,Ueno T. [CHARISMA study]. *Nihon Rinsho*. 2016;74 (Suppl 4) 1:715-719. Japanese.PMID: 27534256.
49. **Maini RN**,Taylor PC,Szechinski J,Pavelka K, Broll J,Balint G,Emery P,Raemen F,Petersen J,Smolen J,Thomson D,Kishimoto T; CHARISMA Study Group Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist,tocilizumab,in European patients with rheumatoid arthritis who had incomplete response to methotrexate
50. **American College of Rheumatology** Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for management of rheumatoid arthritis 2002 update.*Arthritis Rheum* 2002;46:328-46
51. **Capela RC**, Corrente JE, Magalhães CS. Comparação entre o Disease Activity Score-28 e o Juvenile Arthritis Disease Activity Score na artrite idiopática juvenil [Comparison of the Disease Activity Score-28 and Juvenile Arthritis Disease Activity Score in the juvenile idiopathic arthritis]. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Jan-Feb;55(1):31-6. Portuguese. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.010. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25440705.
52. **М. Киријас**, А. Петличковски, Д. Трајков, А. Христова-Димчева, Т. Блажевска, Г. Милановски, Т. Савевска, „Практикум по имунологија за инженери по медицинско лабораториска дијагностика“, 2024, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет во Скопје, С. Македонија

53. **Ferrara G**, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G,*et al.* Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018 Jul16(1):46.doi:10.1186/s12969-018-0255-8.
54. **Onel KB**, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):521-537. doi: 10.1002/acr.24853. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35233986; PMCID: PMC10124899.
55. **Irena Kafedziska**, Snezhana Mishevska-Perchinkova, Dubravka Antova, Mimoza Kotevska Nikolova, Anzhelika Stojanovska, et al. (2020). Multicenter, Open-Label, Long-term Extension to Describe the Safety of Tocilizumab in Patients with Early, Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Internal Medicine*, 8(3), 125-132.
56. **Jones G**, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88–96.
57. **Papadopoulou C**, Kostik M, Böhm M, Nieto-Gonzalez JC, Gonzalez-Fernandez MI, Pistorio A,*et al.* Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2013; 163(3):879-884.
58. **Balevic SJ**, Rabinovich CE. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis.*Drug Des Devel Ther*2016 Sep;10:2997-3003. doi: 10.2147/DDDT.S94188.
59. **Silverman E**, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342:763-9.
60. Првични имунонедостаточни болести молекулски и генетски приод/уредено од Ханс Д,Окс,Ц.И.Едвард Смит,Џенифер М.Пак; [превод од англиски јазик Дејан Трајков].-Скопје : Арс Ламина-публикации,2013.- XVIII,776 стр. : илустр. ;30 см ISBN 978-608-229-513-8
61. **Arve-Butler S**, Schmidt T, Mossberg A, Berthold E, Gullstrand B, Bengtsson AA, Kahn F, Kahn R. Synovial fluid neutrophils in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have an altered phenotype and impaired effector functions
62. **Scott C**, Meiorin S, Filocamo G, Lanni S, Valle M, Martinoli C,*et al.* A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5):774-781.PMID: 20863449.

63. **Ayaz NA**, Karadağ ŞG, Çakmak F, Çakan M, Tanatar A, Sönmez HE. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2019;39(9):1615-1619. doi: 10.1007/s00296-019-04385-7.
64. **Fleischmann, R.**, Burgos-Vargas,R,Ambs,P.,Alecock,E.and Kremer,J.(2009) **LITHE**: tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in reumatoid arthritis (RA) patients(Pts) at 2 Yrs with increasing clinical efficacy over time.*Arthritis Rheum* 60 (10): S238-S239.
65. **Ramanan AV**, Dick AD, Guly C, McKay A, Jones AP, Hardwick B, Lee RWJ, Smyth M, Jaki T, Beresford MW; APTITUDE Trial Management Group. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2020 Feb 7;2(3):e135-e141. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30008-4. PMID: 32280950; PMCID: PMC7134526.
66. **Lovell DJ**,Ruperto N,Godman S,et.al. Adalimumab with or without metotrexate in juvenile rheumatoid arthritis .*N Engl J Med*.2008;359:810-820.doi:10.1056/NEJMoa0706290.[PubMed] [CrossRef] [Ref list] .
67. **Aggarwal A**, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Nov;34(11):1839-46. doi: 10.1007/s10067-015-3029-4. Epub 2015 Aug 2. PMID: 26233720.
68. **Maleki A**, Anesi SD, Look-Why S, Manhapra A, Foster CS. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol*. 2022 Mar-Apr;67(2):510-529. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.06.006. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181974.
69. **Spîrchez M**, Samaşca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Lab*. 2012;58(3-4):253-60. PMID: 22582498.
- 70 . **Rooney M**, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol*1995; 34(5): 454-460. doi: 10.1093/rheumatology/34.5.454.
71. **Pallinti Vassanthi**,Ganesan Nalimi and G.Rajasenhap Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis :a review *APLAR Journal of Rheumatology* 2007;10:270-16.

72. **Stoll ML**, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis in the biologic age. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Nov;39(4):751-66. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.004. Epub 2013 Jul 5. PMID: 24182853.
73. **Machado SH**, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Apr;16(4):493-500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479. PMID: 2827784130.
74. **Kuntze G**, Nesbitt C, Whittaker JL, Nettel-Aguirre A, Toomey C, Esau S, Doyle-Baker PK, Shank J, Brooks J, Benseler S, Emery CA. Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Jan;99(1):178-193.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.05.030. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28729171
75. **Silverman E**, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342:763-9.
76. **Spîrchez M**, Samaşca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Lab*. 2012;58(3-4):253-60. PMID: 22582498.
77. **Michael E. Weinbatt**, Edward C. Keystone, Daniel E. Furst, Larry W. Moreland, Michael H. Weisman, Charles A. Birbara, Leah A. Teoh, Steven A. Fischkoff, Elliot K. Cartach, 10 January 2003 Research Article Arthritis and Rheumatology - Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial[‡]
78. **Menter A**, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.010. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17936411.
79. **Adrovic A**, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Arch Rheumatol*. 2020 Jun 25;36(1):146-157. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2021.7953. PMID: 34046584; PMCID: PMC8140868.