



**UNIwersYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**

Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



**UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**

Wydział Nauk o Zdrowiu  
Collegium Medicum w Bydgoszczy

**Aleksandra Kowalska**

**Badania laboratoryjne  
w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia  
młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki o zdrowiu**

**Promotor:**

**prof. dr hab. n. med. Andrzej Kurylak**

Bydgoszcz 2024 r.

*Serdecznie dziękuję*

*Panu Profesorowi dr. hab. n. med. **Andrzejowi Kurylakowi**  
za podjęcie funkcji promotora niniejszej pracy, motywację,  
cenne wskazówki oraz wsparcie okazywane podczas mojej  
pracy nad rozprawą doktorską*

*Składam serdeczne podziękowania*

*Pani dr n. med. **Katarzynie Kobusińskiej**  
za życzliwość, pomoc i poświęcony czas  
oraz cenne wskazówki merytoryczne  
udzielane w trakcie pisania pracy*

*Mojemu Przyjacielowi **Wojciechowi Szczerbie**  
za mobilizację, cierpliwość, wsparcie  
i nieocenioną pomoc informatyczną*

*Swoją pracę dedykuję najdroższym mi Osobom*

***Mamie, Natalce i Kubie***

## SPIS TREŚCI

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SPIS TREŚCI.....</b>                                                                         | <b>5</b>  |
| <b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRUTÓW.....</b>                                                           | <b>8</b>  |
| <b>I. WSTĘP.....</b>                                                                            | <b>11</b> |
| 1. Definicja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS).....                          | 11        |
| 2. Kryteria rozpoznania MIZS .....                                                              | 11        |
| 3. Klasyfikacja MIZS .....                                                                      | 12        |
| 4. Epidemiologia.....                                                                           | 20        |
| 5. Etiologia choroby .....                                                                      | 20        |
| 5.1. Czynniki genetyczne .....                                                                  | 20        |
| 5.2. Czynniki środowiskowe .....                                                                | 23        |
| 6. PATOGENEZA CHOROBY .....                                                                     | 24        |
| 7. LECZENIE MIZS.....                                                                           | 26        |
| 8. OCENA AKTYWNOŚCI PRZEBIEGU MIZS .....                                                        | 27        |
| 8.1. Wskaźniki i stopnie aktywności MIZS.....                                                   | 27        |
| 8.1.1. Wskaźnik JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) .....                         | 27        |
| 8.1.2. Stopnie aktywności choroby wg American College of Rheumatology<br>z 2011 roku (ACR)..... | 28        |
| 8.2. Ogólne czynniki predykcyjne złego rokowania w MIZS.....                                    | 29        |
| 8.3. Kryteria poprawy i zaostrzenia wg Gianniniego i wsp. (ACR Pediatric 30.) .....             | 29        |
| 8.3.1. Kryteria poprawy choroby .....                                                           | 29        |
| 8.3.2. Kryteria zaostrzenia .....                                                               | 29        |
| 8.3.3. Kryteria remisji.....                                                                    | 30        |
| 8.3.3.1. Kryteria remisji w trakcie leczenia.....                                               | 30        |
| 8.3.3.2. Kryteria remisji po zakończeniu leczenia .....                                         | 30        |
| 8.4. Kryteria nieaktywnej choroby .....                                                         | 30        |
| 9. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA .....                                                              | 31        |
| 9.1. Wskaźniki procesu zapalnego.....                                                           | 32        |
| 9.2. Morfologia krwi .....                                                                      | 34        |
| 9.3. Diagnostyka biochemiczna .....                                                             | 34        |
| 9.4. Diagnostyka serologiczna .....                                                             | 35        |

|                                                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 9.4.1. Czynn timerumatoidalny RF .....                                                                               | 36         |
| 9.4.2. Autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom i peptydom (anti<br>citrullinated autoantibodies, ACPA) ..... | 36         |
| 9.4.3. Przeciwciała przeciwjądrowe (antinuclear antibodies, ANA) .....                                               | 38         |
| 9.4.4. Przeciwciała antyneutrofilowe (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) ..                                | 39         |
| 9.4.5. Przeciwciała antykolagenowe.....                                                                              | 40         |
| 9.4.6. Przeciwciała przeciw karbamylowanym proteinom (anty- CarP).....                                               | 40         |
| 9.4.7. Przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom<br>(anty-hnRNP A2/B1; RA33). .....           | 40         |
| 9.5. Diagnostyka immunogenetyczna .....                                                                              | 41         |
| 9.6. Diagnostyka płynu stawowego.....                                                                                | 41         |
| <b>II. CEL PRACY .....</b>                                                                                           | <b>44</b>  |
| <b>III. PACJENCI I METODYKA BADAŃ .....</b>                                                                          | <b>45</b>  |
| 1. Pacjenci .....                                                                                                    | 45         |
| 2. Metodyka badań .....                                                                                              | 50         |
| 3. Analiza statystyczna .....                                                                                        | 53         |
| <b>IV. WYNIKI.....</b>                                                                                               | <b>55</b>  |
| 1. Markery reakcji zapalnej .....                                                                                    | 55         |
| 2. Markery serologiczne.....                                                                                         | 73         |
| 3. Markery genetyczne.....                                                                                           | 78         |
| 4. Badanie stężenia witaminy D3 .....                                                                                | 79         |
| 5. Badanie płynu stawowego .....                                                                                     | 83         |
| 5.1. Badanie fizyczne .....                                                                                          | 83         |
| 5.2. Badania biochemiczne.....                                                                                       | 83         |
| 5.3. Analiza komórkowa .....                                                                                         | 85         |
| 5.4. Badania serologiczne .....                                                                                      | 87         |
| 5.5. Badania mikrobiologiczne .....                                                                                  | 87         |
| <b>V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....</b>                                                                          | <b>104</b> |
| <b>VI. WNIOSKI .....</b>                                                                                             | <b>137</b> |
| <b>VII. STRESZCZENIE .....</b>                                                                                       | <b>138</b> |
| <b>VIII. SUMMARY .....</b>                                                                                           | <b>142</b> |
| <b>IX. PIŚMIENNICTWO .....</b>                                                                                       | <b>146</b> |

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| <b>SPIS TABEL .....</b> | <b>168</b> |
| <b>SPIS RYCIN.....</b>  | <b>171</b> |
| <b>ZAŁĄCZNIKI .....</b> | <b>173</b> |

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

|                               |                                                                 |                                                         |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ACR</b>                    | Amerykańska Szkoła Reumatologii                                 | <i>American College of Rheumatology</i>                 |
| <b>ALT</b>                    | aminotransferaza alaninowa                                      | glutamic pyruvic transferaze                            |
| <b>ANA</b>                    | przeciwciała przeciwjądrowe                                     | antinuclear antibodies                                  |
| <b>ANCA</b>                   | przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów                   | antineutrophil cytoplasmic antibodies                   |
| <b>AntyCarP</b>               | przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom                 | anti-carbamylated protein                               |
| <b>Anty-CCP</b>               | przeciwciała przeciw cyklicznemu peptydowi cytrulinowanemu      | anticyclic citrullinated peptide antibody               |
| <b>Anty-hnRNPA2/B1 (RA33)</b> | przeciwciała przeciw heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom  | anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein antibodies |
| <b>AST</b>                    | aminotransferaza asparaginianowa                                | glutamic oxaloacetic transaminase                       |
| <b>CCP</b>                    | cykliczny cytrulinowy peptyd                                    | cyclic citrullinated peptide                            |
| <b>CHAQ</b>                   | kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka                      | Childhood Health Assessment Questionnaire               |
| <b>CRP</b>                    | białko C-reaktywne                                              | C-reactive protein                                      |
| <b>ELISA</b>                  | test immunoenzymatyczny                                         | enzyme linked immunosorbent assay                       |
| <b>EPO</b>                    | erytropoetyna                                                   | erythropoetin                                           |
| <b>ERA</b>                    | zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien               | enthesitis related arthritis                            |
| <b>ERAP-1</b>                 | aminopeptydaza retikulum endoplazmatycznego 1                   | endoplasmic reticulum aminopeptidase 1                  |
| <b>ESR/OB</b>                 | Odczyn Biernackiego                                             | erythrocyte sedimentation rate                          |
| <b>GM-CSF</b>                 | czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów | granulocyte-macrophage colony-stimulating factor        |
| <b>Hb/HGB</b>                 | hemoglobina                                                     | hemoglobin                                              |



|                     |                                                               |                                                              |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>HIV</b>          | ludzki wirus niedoboru odporności                             | human immunodeficiency virus                                 |
| <b>HLA</b>          | ludzkie antygeny leukocytarne                                 | human leukocyte antigens                                     |
| <b>IFN</b>          | interferon                                                    | interferon                                                   |
| <b>Ig (A, M, G)</b> | immunoglobulina (A, M, G)                                     | immunoglobulin A, M, G                                       |
| <b>IL</b>           | interleukina                                                  | interleukin                                                  |
| <b>ILAR</b>         | Międzynarodowa Liga do Walki z Reumatyzmem                    | International League Against of Rheumatism                   |
| <b>IL-23R</b>       | receptor dla interleukiny 23                                  | interleukin-23 receptor                                      |
| <b>IL2RA</b>        | łańcuch alfa receptora dla interleukiny                       | interleukin-2 subunit alpha                                  |
| <b>LDH</b>          | dehydrogenaza mleczanowa                                      | lactate dehydrogenase                                        |
| <b>ŁZS</b>          | łuszczykowe zapalenie stawów                                  | psoriatic arthritis                                          |
| <b>MAS</b>          | zespół aktywacji makrofagów                                   | macrophage activation syndrome                               |
| <b>MIF</b>          | czynnik hamujący migrację makrofagów                          | macrophage migration inhibitory factor                       |
| <b>MIZS</b>         | młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów                     | juvenile idiopathic arthritis                                |
| <b>MMP-3</b>        | metaloproteinaza - 3                                          | metalloproteinase 3                                          |
| <b>MTX</b>          | metotreksat                                                   | methotrexate                                                 |
| <b>NLPZ</b>         | niesterydowe leki przeciwzapalne                              | non-steroidal anti-inflammatory drugs                        |
| <b>PLT</b>          | płytki krwi; trombocyty                                       | platelets                                                    |
| <b>PRF1</b>         | gen kodujący białko-perforinę 1                               | PRF1 gene-perforin 1                                         |
| <b>PTPN22</b>       | niereceptorowa fosfataza tyrozynowa typu 22                   | protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22            |
| <b>RANKL</b>        | ligand aktywujący receptora czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B | receptor activator of nuclear factor NF- $\kappa$ B          |
| <b>RANTES</b>       | chemokina $\beta$ syntetyzowana przez limfocyty T             | regulated on activation normal T-cell expressed and secreted |

|                  |                                                                  |                                                       |
|------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>RBC</b>       | krwinki czerwone; erytrocyty                                     | red blood cells                                       |
| <b>RF</b>        | czynnik reumatoidalny                                            | rheumatoid factor                                     |
| <b>RZS</b>       | reumatoidalne zapalenie stawów                                   | rheumatoid arthritis                                  |
| <b>SPP1</b>      | gen kodujący osteopontynę                                        | secreted phosphoprotein 1 gene                        |
| <b>STAT</b>      | przełącznik sygnału i aktywator transkrypcji                     | signal transducers and activators of transcription    |
| <b>TGFβ</b>      | transformujący czynnik wzrostu β                                 | transforming growth factor β                          |
| <b>Th</b>        | limfocyt T pomocniczy                                            | T-helper cells                                        |
| <b>TNF</b>       | czynnik martwicy nowotworu                                       | tumor necrosis factor                                 |
| <b>TNF AIP3</b>  | gen kodujący czynnik martwicy nowotworu                          | tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3        |
| <b>TRAF 1/C5</b> | czynnik 1 związany z receptorem TNF                              | TNF receptor associated factor 3                      |
| <b>Treg</b>      | limfocyty T regulatorowe                                         | regulatory T-cells                                    |
| <b>uMIZS</b>     | młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym | systemic onset juvenile idiopathic arthritis          |
| <b>VAS</b>       | wizualna skala analogowa                                         | visual analogue scale                                 |
| <b>VTCN1</b>     | gen kodujący inhibitor aktywacji komórek T1                      | V-set domain-containing T-cell activation inhibitor 1 |
| <b>WBC</b>       | krwinki białe; leukocyty                                         | white blood cells                                     |
| <b>WISP3</b>     | gen kodujący białko macierzy komórkowej WISP3 (CCN6)             | WNT1-inducible-signaling pathway protein 3            |
| <b>WZW B</b>     | wirusowe zapalenie wątroby typu B                                | hepatitis B                                           |
| <b>WZW C</b>     | wirusowe zapalenie wątroby typu C                                | hepatitis C                                           |
| <b>ZZSK</b>      | zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa                       | ankylosing spondylitis                                |

# I. WSTĘP

## 1. Definicja młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS, juvenile idiopathic arthritis) to najczęstsza, przewlekła, układowa choroba tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autozapalnym lub autoimmunologicznym, która dotyka około 1 na 1000 dzieci do 16 roku życia [1,2].

Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (International League of Associations for Rheumatology-ILAR) w czasie Światowego Kongresu Reumatologicznego ILAR w Durbanie w 1997 roku ustaliła definicję MIZS jako heterogenną grupę zapaleń stawów o nieznanej etiologii, które rozpoczynają się przed 16 rokiem życia, trwają nieprzerwanie przez okres 6 tygodni [3,4].

Obecnie obowiązuje definicja i klasyfikacja przyjęta na wspomnianej powyżej konferencji w Durbanie, zmodyfikowana w 2001 roku w Edmonton [5].

## 2. Kryteria rozpoznania MIZS

Kryteria rozpoznania MIZS wg ILAR (1997r), obok wieku pacjenta ( $\leq 16$  roku życia) obejmują: obecność objawów klinicznych w postaci zapalenia jednego lub kilku stawów, gorączki, hepato- i/lub splenomegalii, polimorficznych, nawracających wysypek skórnych, limfadenopatii trwających przez okres sześciu tygodni choroby [5,6]. Ustalenie rozpoznania wymaga również wykluczenia innych jednostek chorobowych, przebiegających z zapaleniem struktur stawowych. Listę wykluczeń przedstawia tabela nr I [7].

**Tabela I. Lista wykluczeń dla rozpoznania MIZS [7].**

|                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Infekcyjne zapalenie stawów <ul style="list-style-type: none"><li>- bakteryjne</li><li>- wirusowe</li><li>- grzybicze</li></ul>               |
| 2. Alergiczne i toksyczne zapalenia stawów                                                                                                       |
| 3. Reaktywne zapalenie stawów                                                                                                                    |
| 4. Artropatie w przebiegu chorób krwi <ul style="list-style-type: none"><li>- niedokrwistości hemolityczne</li><li>- hemofilie</li></ul>         |
| 5. Artropatie w przebiegu chorób nowotworowych <ul style="list-style-type: none"><li>- białaczki</li><li>- chłonniki</li><li>- guzy łe</li></ul> |
| 6. Artropatie w chorobach metabolicznych i immunologicznych                                                                                      |
| 7. Układowe niezapalne choroby tkanki łącznej <ul style="list-style-type: none"><li>- gorączka śródziemnomorska</li><li>- sarkoidoza</li></ul>   |
| 8. Fibromialgia i gościec psychogeny                                                                                                             |
| 9. Inne zapalne choroby tkanki łącznej                                                                                                           |

### **3. Klasyfikacja MIZS**

Klasyfikacja MIZS zaproponowana w 1997 roku w Durbanie przez International League of Associations for Rheumatology (ILAR) została zmodyfikowana w 2001 roku w Edmonton i obowiązuje do dziś [5,7].

Na podstawie obrazu klinicznego pierwszych 6 miesięcy choroby, wyodrębniono 7 podtypów MIZS (tabela nr II), [5,7].

Każdy z podtypów MIZS ma odrębne kryteria rozpoznania i kryteria wykluczenia.

W przypadku postaci uogólnionej MIZS możliwe są dwa tory przebiegu: z dominacją objawów ogólnych oraz z przewagą objawów stawowych [4].

Postać wielostawowa MIZS różnicuje się natomiast na dwa podtypy: 1- z obecnym czynnikiem reumatoidalnym (RF+) i 2- z ujemnym czynnikiem RF (RF-), [8].

**Tabela II. Klasyfikacja MIZS wg ILAR zmodyfikowana w 2001 r. [5].**

| Postać MIZS                                                         | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| MIZS o początku uogólnionym                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie jednego lub wielu stawów</li> <li>- gorączka obecna co najmniej 2 tygodnie (trwająca codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) plus co najmniej jeden z objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych</li> <li>- hepatomegalia lub splenomegalia</li> <li>- zapalenie błon surowiczych</li> <li>- nawracające polimorficzne wysypki skórne</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   | a, b, c, d           |
| MIZS postać nielicznostawowa                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan zapalny 1-4 stawów obecne w pierwszych 6 miesiącach choroby (postać przetrwała)</li> <li>- zapalenie więcej niż 4 stawów po 6 miesiącach choroby (postać rozszerzająca się)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | a, b, c, d, e        |
| Postać wielostawowa MIZS z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym (RF+) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie więcej niż 5 stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby</li> <li>- dodatni RF w co najmniej dwóch badaniach wykonanych w ciągu 3 miesięcy</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | a, b, c, e           |
| Postać wielostawowa MIZS z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym (RF-)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie &gt; 5 stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania choroby</li> <li>- ujemny RF</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | a, b, c, d, e        |
| Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie stawów i zapalenie przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów, lub zapalenie przyczepów ścięgien i przynajmniej dwóch objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bolesność stawów krzyżowo-biodrowych lub stan zapalny okolicy lędźwiowo-krzyżowej</li> <li>- ostre zapalenie błony naczyniowej oka</li> <li>- obecność antygenu HLA-B27</li> <li>- początek zapalenia stawów u chłopców po 6 roku życia</li> <li>- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK),</li> <li>- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit lub ostre zapalenie naczyń u krewnych pierwszego stopnia</li> <li>- zapalenie stawów z <i>enthesitis</i></li> </ul> </li> </ul> | a, d, e              |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                       |            |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) | - zapalenie stawów z łuszczycą lub zapalenie stawów oraz przynajmniej dwa z objawów:<br>- zmiany łuszczykowe w paznokciach (objaw naparstka)<br>- zapalenie palców ( <i>dactylitis</i> )<br>- łuszczyca u krewnego pierwszego stopnia | b, c, d, e |
| Niezmierznicowane zapalenie stawów | - zapalenie stawów, które nie spełnia kryteriów żadnej postaci lub spełnia $\geq 2$ kryteria z powyższych grup                                                                                                                        |            |

#### Kryteria wykluczenia:

- a) Łuszczyca lub dodatni wywiad w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego stopnia
- b) Zapalenie stawów u pacjenta płci męskiej HLA-B27(+), które rozpoczęło się po 6 roku życia
- c) Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów z *enthesitis*, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit lub ostre zapalenie naczyń u krewnych pierwszego stopnia
- d) Obecność czynnika reumatoidalnego RF klasy IgM stwierdzona co najmniej dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy
- e) Obecność postaci układowej MIZS

Powyższa klasyfikacja, pomimo klinicznych podobieństw MIZS do chorób reumatycznych osób dorosłych, różni się od obowiązującej klasyfikacji chorób zapalnych wieku dorosłego. Trwają prace nad wprowadzeniem jednej ogólnej klasyfikacji chorób zapalnych stawów, uwzględniającej komponenty genetyczne, demograficzne i kliniczne, pomijając wiek pacjenta w chwili zachorowania. Peter Nigrovic i współpracownicy zaproponowali podział chorób zapalnych stawów na 4 grupy [9]:

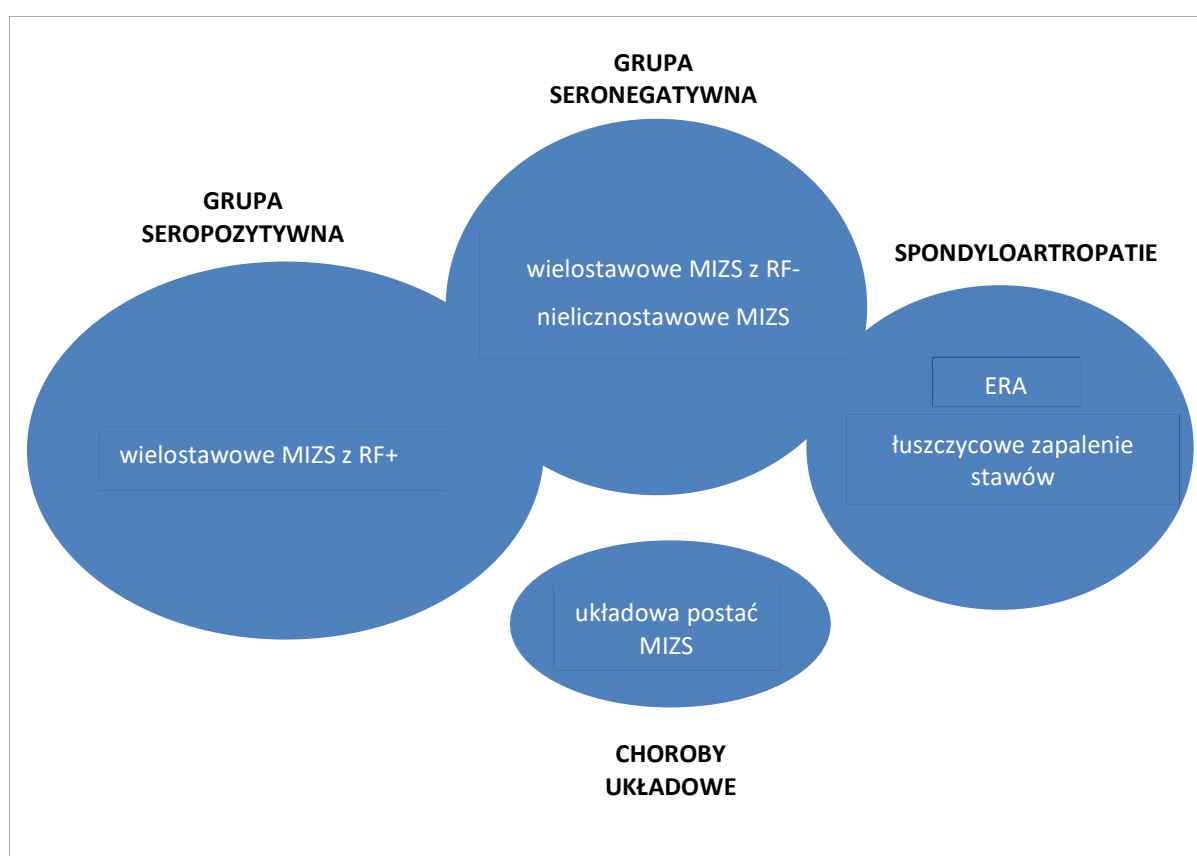
- grupę seropozytywną, obejmującą seropoztywne RZS i wielostawową postać MIZS u dzieci z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym (RF+), a także postać RZS w dzieciństwie (CORA). Wspólnymi cechami w tej grupie jest silny związek z allelami HLA, podobny wzorec zajęcia stawów i skłonność do tworzenia guzków reumatoidalnych,
- grupę seronegatywną, obejmującą seronegatywne RZS, nielicznostawową postać MIZS oraz wielostawową postać MIZS z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym (RF-). Zapalenie stawów o wczesnym początku, (przed ukończeniem 6 roku życia), należące

również do tej grupy, wydaje się odmienne fenotypowo od pozostałych zapaleń stawów w całym spektrum wiekowym i wymaga dalszych badań, by móc je wyodrębnić jako osobną podgrupę,

- spondyloartropatie, grupa schorzeń, których wspólną cechą jest skłonność do zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, zapalenie dużych stawów kończyn dolnych i dystalnych stawów międzypaliczkowych, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, związek genetyczny z HLA-B-27, a także oprócz erozji kości, reaktywne ich tworzenie,
- grupa chorób układowych.

Przynależność poszczególnych typów MIZS do proponowanych 4 głównych grup chorób zapalnych stawów przedstawia rycina nr 1.

Każda z tych grup jest wewnętrznie niejednorodna, co wskazuje na potrzebę dalszych badań.



Rycina 1. Przynależność podtypów MIZS do proponowanych 4 głównych grup chorób zapalnych stawów [9 w modyfikacji własnej].

## **POSTACIE MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW**

### **TYPY KLINICZNE**

#### **Postać uogólniona MIZS**

##### **(systemowa, układowa, u-MIZS- systemic onset juvenile idiopathic arthritis)**

Postać uMIZS stanowi średnio ok. 5-20% przypadków MIZS. Może wystąpić w każdym wieku z równą częstością u dziewcząt i chłopców. Jest to najczęstsza postać kliniczna MIZS o odrębnej etiopatogenezie. Charakterystyczną cechą jest występowanie gorączki, utrzymującej się nawet do dwóch tygodni z towarzyszącą polimorficzną wysypką.

Pacjenci prezentują objawy narządowe i stawowe:

- zapalenie w co najmniej jednym stawie (często dotyczy to stawów biodrowych, nadgarstkowych oraz szyjnego odcinka kręgosłupa)
- hepatomegalia lub/i splenomegalia
- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
- zapalenie błon surowiczych (najczęściej zapalenie osierdzia).

Powikłaniem tej postaci choroby, obok trwałych zmian w narządzie ruchu, prowadzących do kalectwa, może być rozwój skrobiawicy, zespołu aktywacji makrofagów (MAS), zapalenie błony naczyniowej oka, a także w mniejszym stopniu zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie naczyń skóry, zapalenie mięśnia sercowego, choroba śródmięszowa lub zwłóknienie płuc.

W rozpoznaniu tej postaci MIZS należy wykluczyć posocznicę, ciężkie zakażenia wirusowe, choroby nowotworowe, seronegatywne artropatie, sarkoidozę, niedobory odporności, gorączkę reumatyczną i inne układowe choroby rozrostowe [4,5,10,11].

#### **Postać skąpostawowa MIZS (oligoarthritis)**

Postać skąpostawowa MIZS to przewlekłe zapalenie od 1 do 4 stawów, utrzymujące się przez 6 pierwszych miesięcy choroby. Stanowi ok. 50% wszystkich przypadków MIZS. Szczyt zachorowań występuje w przedziale wiekowym od 2 do 4 lat, z trzykrotnie większą zapadalnością wśród dziewcząt.



Wyróżnia się dwa podtypy oligoarthritis:

- przetrwały, w którym proces zapalny obejmuje  $\leq 4$  stawy
- rozszerzający się, w którym po 6 miesiącach trwania choroby, proces zapalny obejmuje  $> 4$  stawy.

Około 50% pacjentów z MIZS nielicznostawowym rozwija postać rozszerzającą się, w tym 30% w ciągu pierwszych 2-3 lat choroby.

Asymetryczne zmiany zapalne obejmują najczęściej duże stawy: stawy kolanowe, skokowe, łokciowe i nadgarstkowe, rzadziej biodrowe czy drobne stawy stóp i dłoni.

Pierwszym zauważalnym objawem jest obrzęk stawu, przykurcz zgięciowy kolana i utykanie. Stany podgorączkowe i gorączkowe występują sporadycznie. W tym typie MIZS występuje zwiększone ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka (ok. 21% chorych) i ostre zapalenie tęczówki. Późnym powikłaniem może być zaćma, pogorszenie lub utrata wzroku. Czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka jest płeć żeńska, wiek poniżej 7 lat, a także obecność we krwi przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

W rozpoznaniu różnicowym tej postaci MIZS należy uwzględnić: zakażenia i reaktywne zapalenia stawów, seronegatywne artropatie, procesy rozrostowe, sarkoidozę i zmiany stawowe w przebiegu niedoborów immunologicznych [4,11,12,13].

### **Postać wielostawowa bez obecności czynnika reumatoidalnego RF- (polyarthritis rheumatoid factor-negative, poly-RF-)**

Postać ta występuje u ok. 15-30% chorych z MIZS. Postać seronegatywna rozpoznawana jest 2 - 3 razy częściej u dziewcząt. Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: między 2 a 4 rokiem życia i drugi pomiędzy 6 a 12 rokiem życia. Ten typ MIZS charakteryzuje się symetrycznym zajęciem drobnych i dużych stawów rąk, nadgarstków, stawów barkowych, kolanowych i skokowych. Proces zapalny może objąć również kręgosłup szyjny oraz stawy skroniowo-żuchwowe. Początek choroby jest podostry lub ostry. U pacjentów występuje ból i obrzęk stawów, sztywność poranna lub sztywność związana z długotrwałym przebywaniem w jednej pozycji. U ok. 5-10 % chorych może rozwinąć się zapalenie błony naczyniowej oka.

W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć inne układowe zapalne choroby tkanki łącznej, alergiczne zapalenie stawów, odczynowe i infekcyjne zapalenia stawów [4,11,12,13,14,15].

### **Postać wielostawowa z obecnością czynnika reumatoidalnego RF+ (polyarthritis rheumatoid factor-positive, poly-RF+)**

Postać seropozytywna występuje tylko u 5-10% chorych na MIZS, częściej chorują dziewczynki powyżej 10 roku życia. Swoim przebiegiem przypomina reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych. Postać ta charakteryzuje się symetrycznym zajęciem drobnych stawów rąk i stóp oraz występowaniem reumatoidalnych guzków podskórnych (niebolesnych zmian w miejscach narażonych na mikrourazy). Najczęściej zmiany zapalne dotyczą stawów międzypaliczkowych kciuków, stawów śródręczno-paliczkowych i stawów międzypaliczkowych bliższych II i III. U pacjentów może rozwinąć się również zapalenie naczyń, obwodowa neuropatia, zakrzepica naczyń krezki, nefropatia, a nawet zawał serca. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć łuszczycowe, zakaźne i alergiczne zapalenia stawów [4,11,12,13].

### **Łuszczycowe zapalenie stawów ŁZS (psoriatic arthritis)**

Łuszczycowe zapalenie stawów występuje u ok. 1-3 % chorych z MIZS. Dziewczęta i chłopcy chorują w równym stopniu. Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: w wieku przedszkolnym i w wieku późno-dziecięcym i nastoletnim.

Stanem zapalnym asymetrycznie objęte są stawy kolanowe, skokowe, nadgarstkowe i łokciowe, a także stawy śródstopia, stawy biodrowe i krzyżowo-biodrowe. Może dojść do zajęcia stawów skroniowo-żuchwowych i mostkowo-obojczykowych. W wieku przedszkolnym obserwuje się zapalenie drobnych stawów rąk i stóp (*dactylitis*).

Zmianom zapalnym w stawach towarzyszą objawy skórne w postaci zmian łuszczycowych różnych obszarów ciała. Najczęściej obserwuje się tzw. objaw naparstka, bruzdowanie paznokci i rogowacenie podpaznokciowe. ŁZS należy różnicować z innymi postaciami MIZS, grzybicą i twardziną układową [2,12,14,16].

### **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (enthesitis related arthritis –ERA)**

Występuje u 10-15% chorych z MIZS. Częściej chorują chłopcy. Szczyt zachorowań przypada najczęściej na 8-12 rok życia. Choroba przebiega z zajęciem dużych stawów, szczególnie

kończyn dolnych, głównie kolanowych, skokowych, stawów palucha, a także stawów krzyżowo-biodrowych i mostkowo-obończykowych. Charakterystycznym objawem dla tego typu MIZS jest zapalenie przyczepów ścięgniastych (najczęściej ścięgna Achillesa, powięzi podeszwy, przyczep ścięgna mięśnia czworogłowego i przyczepy okołokręgosłupowe).

U chorych występuje ból, obrzęk i ograniczenie ruchomości zajętej zapalnie okolicy, wynikające z zapalenia przyczepów ścięgniastych. W przebiegu choroby może rozwinąć się zapalenie stawów kręgosłupa.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić urazy, dyskopatie, procesy rozrostowe i jałowe martwice kości [4,11,14,17].

### **Niezmierznicowane zapalenie stawów (undifferentiated arthritis)**

Postać niesklasyfikowana MIZS, dotyczy pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów żadnego typu MIZS, lub spełniają kilka z nich [4,14].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów może ujawnić się na każdym etapie wieku rozwojowego. Wspólną cechą wszystkich typów MIZS jest proces zapalny w jednym lub wielu stawach, co skutkuje uszkodzeniem chrząstki stawowej i struktur kostnych.

Procesom zapalnym w stawie towarzyszy często zapalenie ścięgien, pochewek ścięgniastych, kaletek maziowych i więzadeł.

MIZS oprócz zmian w obrębie stawów niesie ryzyko powikłań pozastawowych w postaci zapalenia błony naczyniowej oka (*uveitis*), zaniku mięśni szkieletowych przylegających do stawu, osteoporozy okołostawowej, niedokrwistości i amyloidozy [18,19,20]. Ciężkim, a nawet śmiertelnym powikłaniem MIZS, może być zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome; MAS). U chorych dochodzi do nadmiernej aktywacji makrofagów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, wzrasta produkcja cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6), TNF  $\alpha$ , IFN $\gamma$ , GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). MAS objawia się wysoką gorączką, hepatosplenomegalią, limfadenopatią, zajęciem układu oddechowego i nerwowego (ból głowy, zaburzenia świadomości, śpiączka), [21,22].

MIZS powoduje destrukcje narządu ruchu, niepełnosprawność i kalectwo. Może stać się przyczyną rozwoju zaburzeń psychicznych (stres, depresja, lęk i izolacja społeczna) zarówno u chorych jak i ich rodzin [23].

## **4. Epidemiologia**

MIZS to najczęstsza choroba zapalna tkanki łącznej wieku rozwojowego [1,24]. Dane dotyczące zapadalności i chorobowości różnią się w poszczególnych regionach świata. Różnice wynikają z predyspozycji etnicznej i genetycznej, wpływu różnych czynników środowiskowych na rozwój choroby oraz odmiennej metodologii badań epidemiologicznych.

Wskaźnik zachorowalności na MIZS wynosi od 2,6 do 20 zachorowań na 100 tysięcy w populacji dziecięcej [24]. Najniższą zachorowalność odnotowuje się we Francji, a najwyższą w krajach nordyckich (Norwegia 19-23/100 000/rok, Szwecja 15/100 000/rok). Wskaźnik chorobowości na świecie waha się od 3,8 do nawet 400 przypadków na 100 000/rok (Australia) [24,25,26]. Badania dowodzą, że choroba częściej rozwija się u dziewczynek niż u chłopców (>2:1), [4,25].

Różnice dotyczą również częstości występowania poszczególnych typów MIZS w różnych krajach np. w Afryce i Azji dominuje MIZS o początku uogólnionym i wielostawowym, w Ameryce i Europie natomiast nielicznostawowy MIZS [27,28].

Polskie dane epidemiologiczne obejmują dwa województwa: świętokrzyskie i łódzkie. Średnia roczna zapadalność na MIZS dzieci do 16 roku życia wynosi 6,4-7,0/100 tys. dzieci: (badanie retrospektywne 1999-2003r.). Najczęściej diagnozowano postać nielicznostawową MIZS (51 % przypadków), postać wielostawową stanowiła 33 %, a podtyp o początku uogólnionym 15%. Dziewczęta stanowiły 68% wszystkich pacjentów chorych na MIZS [29,30].

## **5. Etiologia choroby**

Etiologia MIZS nie jest do końca poznana. Zróżnicowanie objawów klinicznych sugeruje różne mechanizmy patogenne, prowadzące do rozwoju poszczególnych postaci klinicznych MIZS. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to choroba wieloczynnikowa. W jej rozwoju biorą udział czynniki genetyczne i czynniki środowiskowe. Oba komponenty prowadzą do przełamania własnej immunologicznej tolerancji organizmu i rozwoju choroby [4].

### **5.1. Czynniki genetyczne**

Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, antygenami głównego układu zgodności tkankowej (major histocompatibility complex-MHC; HLA klasy I i II), a także genami

kodującymi cytokiny, białka sygnałowe i cząsteczki adhezyjne odgrywające rolę w kaskadzie reakcji zapalnych [31].

### Geny układu HLA

Dotychczasowe badania wykazały związek pomiędzy antygenami układu HLA, a zachorowaniem na MIZS (tabela nr III), [4,32]. Obserwuje się to głównie u dzieci z MIZS o początku nielicznostawowym lub wielostawowym z ujemnym czynnikiem RF. W obu tych podtypach MIZS stwierdza się wspólne allele podatności: DRB1\*08, DRB1\*1103, DRB1\*1104 [4,14].

MIZS o początku uogólnionym nie ma silnego powiązania z allelami układu HLA. Obecność antygeny HLA-DR4 stwierdza się jedynie u dzieci z erozyjną postacią zapalenia stawów [4]. U dzieci powyżej 8 roku życia z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) i w młodzieńczym zapaleniu przyczepów ścięgnistych (ERA) stwierdza się obecność antygeny HLA-B2 klasy I [4,33]. Szczególnie podatne na wystąpienie ŁZS są osoby z genem HLA-CwC, zlokalizowanym na chromosomie 6, jak również z antygenem HLA-B27 [16,34].

Badania genetyczne dowiodły, że MIZS występuje 15-30 razy częściej u rodzeństwa dzieci chorych na MIZS niż w populacji ogólnej, a współczynnik zgodności bliźniąt jednojajowych wynosi 25-40% [4,35].

Zróżnicowany udział poszczególnych alleli HLA wskazuje na odrębność mechanizmów rozwoju poszczególnych typów MIZS.

**Tabela III. Udział alleli układu HLA w rozwoju poszczególnych typów MIZS [4,32].**

| Postać MIZS                                | Allele układu HLA<br>zwiększające ryzyko wystąpienia MIZS                          |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Uogólniona                                 | DRB1*11, DRB1*04, DQA1*05, DR4                                                     |
| Skąpostawowa                               | HLA-A2, DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DQA1*04, DQB1*04, DRB1*1104, DRB1*13, DQA1*0102 |
| Skąpostawowa (podtyp przetrwały)           | DRB1*13, DQA1*0103, DQA1*05                                                        |
| Skąpostawowa<br>(podtyp rozszerzający się) | HLA-A2, DRB1*01                                                                    |

|                                                   |                                                                          |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Wielostawowa z ujemnym RF                         | HLA-A2, DRB1*04, DQA1*04, DQB1*03                                        |
| Wielostawowa z dodatnim RF                        | DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03                                                |
| Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien | HLA-B27, DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05                                     |
| Łuszczycowe zapalenie stawów                      | DRB1*01, DQA1*0101<br>2-3 rok życia: HLA- DR5<br>8-12 rok życia: HLA-B27 |

### **MIZS a płeć**

Badania i obserwacje kliniczne dowiodły, że płeć ma wpływ na rozwój odpowiedzi autoimmunologicznej, częściej obserwowanej u płci żeńskiej. Przyczyną najprawdopodobniej jest wpływ hormonów płciowych na układ immunologiczny, ukierunkowana inaktywacja chromosomu X, czy mikrochimeryzm [4].

Na MIZS typ nielicznostawowy i wielostawowy dwukrotnie częściej chorują dziewczęta niż chłopcy, podobnie jest w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów o wczesnym początku (2-3 rok życia). Natomiast ERA częściej występuje u chłopców [4,32].

### **Geny spoza układu HLA**

Uwarunkowanie genetyczne MIZS może być również związane z genami spoza układu HLA, kodującymi cytokiny, cząstki adhezyjne lub białka przekazujące sygnał wewnątrz komórki (tabela nr IV), [4,14].

**Tabela IV. Przykładowe geny spoza układu HLA zwiększające ryzyko zachorowania na MIZS [4,14].**

| Gen    | Produkt genu/ funkcja                                                                      | Postać MIZS                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| TNF    | cytokina, czynnik martwicy nowotworów<br>działanie prozapalne                              | skąpostawowa,<br>wielostawowa |
| MIF    | czynnik hamujący migrację makrofagów<br>działanie prozapalne                               | wszystkie                     |
| RANTES | chemokina prozapalna<br>aktywacja limfocytów T                                             | wszystkie                     |
| PTPN22 | fosfataza tyrozynowa<br>aktywacja limfocytów T autoimmunizacja                             | skąpostawowa,<br>wielostawowa |
| STAT4  | czynnik transkrypcyjny STAT4<br>rozwój limfocytów Th1<br>przekazywanie sygnału przez IL-12 | wielostawowa                  |

## 5.2. Czynniki środowiskowe

Do wystąpienia MIZS oprócz predyspozycji genetycznej niezbędny jest udział czynnika środowiskowego. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój MIZS jest dotychczas słabo udokumentowany [4,33,36,37,38].

Do znanych obecnie czynników środowiskowych zwiększających ryzyko zachorowania na MIZS należą:

### 1. Czynniki infekcyjne:

- bakteryjne (*Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter*, *Bartonella henselae*)
- wirusowe (parowirus B19, wirus Epsteina-Barr, wirus różyczki, świnki, grypy typu A).

### 2. Czynniki psychospołeczne.

### 3. Stres.

### 4. Ekspozycja na tytoń, alkohol i farmakoterapię w okresie prenatalnym.

### 5. Poród po 42 tygodniu ciąży, cesarskie cięcie.

### 6. Częsta antybiotykoterapia w dzieciństwie [4,27,38,39,40,41].

## 6. PATOGENEZA CHOROBY

Patomechanizm zmian zapalnych w MIZS nie został całkowicie poznany. Pod wpływem specyficznych czynników środowiskowych u osób genetycznie predysponowanych, dochodzi do przełamania tolerancji immunologicznej, zaburzeń immunologiczno-biochemicznych i rozwoju choroby. Przewlekłość procesu zapalnego w MIZS, warunkują reakcje immunologiczne i zaburzona równowaga pomiędzy czynnikami prozapalnymi i przeciwzapalnymi. W chorobach autoimmunologicznych obserwuje się dysfunkcje mechanizmów wygaszających ostrą odpowiedź zapalną, co skutkuje przedłużoną aktywnością komórek T, makrofagów i komórek dendrytycznych [42].

MIZS o początku nielicznostawowym i wielostawowym są chorobami autoimmunologicznymi, w przebiegu których dominują zaburzenia nabytej odpowiedzi immunologicznej [43,44]. Główną rolę odgrywają tu limfocyty T i limfocyty B. Aktywacja limfocytów T zachodzi pod wpływem autoantygenów pochodzących z chrząstki lub innych tkanek okołostawowych (np. fibrylina, agrekan, enzym degradujący tkankę łączną - metaloproteinaza 3 -MMP-3). Kolejnym etapem rozwoju procesu zapalnego jest proliferacja autoreaktywnych limfocytów T, różnicowanie się limfocytów T pomocniczych (Th-T-helper) w komórki o fenotypie Th1, Th17 lub Th1/Th17 i synteza cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ), [43,44,45,46].

W autoimmunologicznych typach MIZS przesunięcie równowagi układu immunologicznego w kierunku limfocytów prozapalnych (Th1, Th17), mniejsza ilość limfocytów T regulatorowych (Treg regulatory T-cell), a także niższe stężenie cytokiny przeciwzapalnej (IL-10), wygaszają prawidłową odpowiedź immunologiczną. Pobudzenie limfocytów B skutkuje produkcją przeciwciał np. czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) i innych [4,17,46].

W konsekwencji tych zmian dochodzi do rozwoju miejscowego procesu zapalnego. Prozapalne cytokiny (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ), produkowane przez limfocyty, fibroblasty błony maziowej i makrofagi utrzymują miejscowy stan zapalny i prowadzą do uszkodzenia chrząstki stawowej [17,47,48,49].

Kluczową rolę wśród czynników prozapalnych przypisuje się czynnikowi martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ ), [4,50,51]. TNF $\alpha$  działa na każdym etapie reakcji zapalnej: inicjuje naciekanie tkanek przez leukocyty, aktywuje monocyty i makrofagi,



wzmagając ich cytotoksyczność i działanie bakteriobójcze i fagocytarne, stymuluje proliferację limfocytów T, proliferację i różnicowanie limfocytów B, a także uwalnianie przez nie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6) i czynników krwiotwórczych. TNF pobudza również syntezę prostaglandyny E, co jest przyczyną występowania stanów gorączkowych. W zajętych chorobowo stawach, TNF $\alpha$  pobudza syntezę kolagenaz w synwocytach i chondrocytach, aktywuje osteoklasty, prowadząc do rozrostu błony maziowej i uszkodzenia struktur stawowo-kostnych [4,39,52,31,51].

W procesie degradacyjnym pełni podwójną rolę. TNF $\alpha$  indukuje syntezę cytokiny RANKL (Receptor activator of nuclear factor NF- $\kappa$ B), białka receptorowego, niezbędnego do procesów różnicowania preosteoklastów w kierunku dojrzałych komórek (osteoklastów), ich różnicowania się i aktywacji, jednocześnie hamuje syntezę osteoblastów i odbudowę kości [4,46].

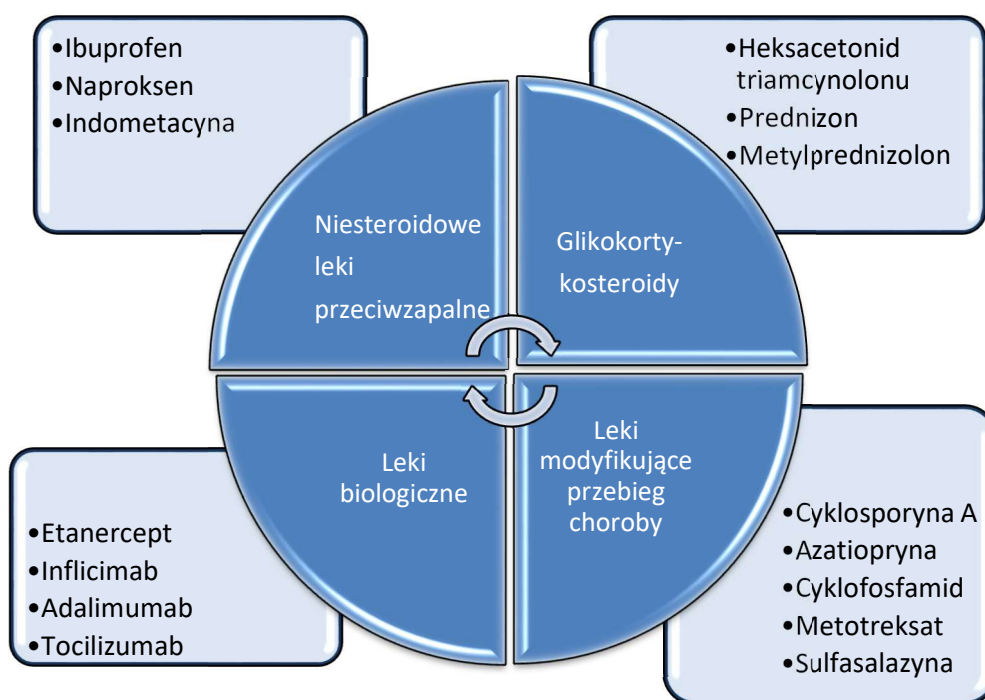
Postać MIZS o początku uogólnionym ma natomiast charakter choroby autozapalnej. Zasadniczą rolę w patogenezie odgrywają tu zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [53]. Głównymi komórkami efektorowymi są neutrofile, monocyty i makrofagi. Układowa postać MIZS różni się od pozostałych typów profilem cytokin. Największe znaczenie mają tu cytokiny prozapalne gł. IL-1, IL-6. Ich działanie jest wielokierunkowe: inicjują proces zapalny, pobudzają hepatocyty do produkcji białek ostrej fazy (np. CRP, fibrynogen), nasilają chemotaksję leukocytów, podtrzymują procesy destrukcyjne w stawach. IL-1 stymuluje ośrodek termoregulacji w podwzgórzu, co skutkuje występowaniem stanów gorączkowych, stymuluje granulopoezę i aktywuje komórki śródbłonna naczyń, powodując liczne wysypki skórne [47].

IL-6 zaburza proces erytropoezy i hematopoezy: zwiększa wytwarzanie erytropoetyny (EPO) i ferrytyny, blokuje pochłanianie Fe<sup>3</sup> przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. Skutkuje to występowaniem u chorych z MIZS leukocytozy, trombocytozy i niedokrwistości mikrocytarnej [4,50,52]. Dostępna literatura dowodzi, iż istnieje powiązanie między profilem cytokin w surowicy i płynie stawowym, a poszczególnymi typami MIZS, co świadczy o różnych patomechanizmach. W MIZS nielicznostawowym i wielostawowym stwierdza się podwyższone poziomy TNF $\alpha$  i IL-15, natomiast w postaci uogólnionej MIZS IL-1, IL-6, IL-18 i TNF $\alpha$  [18,33,44,54].

## 7. LECZENIE MIZS

Leczenie MIZS powinno być kompleksowe i obejmować farmakoterapię dostosowaną do postaci i aktywności artropatii, rehabilitację narządu ruchu oraz zabiegi chirurgiczne (w niektórych przypadkach). Wytyczne dotyczące leczenia dzieci z MIZS obejmują stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów (GKS), leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) i leków biologicznych (rycina2), [20,55,56,57,58]. Ze względu na różnorodność podtypów klinicznych MIZS i indywidualny, trudny do przewidzenia przebieg choroby nie ma ogólnego schematu leczenia. Strategia terapii zależy od typu początku i przebiegu choroby, uwzględnia czynniki predykcyjne złego rokowania oraz możliwe odległe powikłania choroby [17,20].

Celem terapii jest osiągnięcie trwałej remisji lub minimalnej aktywności choroby, zachowanie fizycznej i psychicznej sprawności dziecka, oraz prewencja powikłań narządowych [5,20,24,57].



**Rycina 2. Grupy leków stosowanych w terapii MIZS [10, 20,58,97].**

Po wdrożeniu leczenia konieczna jest ścisła kontrola chorego po ok. miesiącu, w celu oceny bezpieczeństwa stosowanych leków, a następnie co ok. 3 miesiące monitorowanie stanu klinicznego i aktywności procesu zapalnego [10,20,56,57].

Ze względu na możliwe działanie niepożądane leków, chorym należy regularnie kontrolować: morfologię krwi, stężenie kreatyniny, enzymów wątrobowych (AST, ALT, GGTP), poziom markerów zapalnych i w zależności od obrazu klinicznego oraz możliwych powikłań narządowych, inne dodatkowe parametry diagnostyczne. Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów predysponuje do zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej, dlatego konieczna staje się kontrola biomarkerów resorpcji (np. C- i N-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu (CTX, NTX), pirydynolina ) i/lub kościotworzenia (np. osteokalcyna, frakcja kostna fosfatazy zasadowej, N- i C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP, PICP), [58]. Z kolei terapia lekami biologicznymi wnosi ryzyko częstszych reakcji alergicznych, zakażeń dróg oddechowych, dróg moczowych, infekcji wirusami Herpes (gł. EBV, CMV), oraz zaburzenia przemiany lipidów [20,59,60,61]. Dlatego też pacjenci leczeni z powodu MIZS wymagają wielokierunkowej kontroli diagnostycznej.

## **8. OCENA AKTYWNOŚCI PRZEBIEGU MIZS**

### **8.1. Wskaźniki i stopnie aktywności MIZS**

Zastosowanie u chorego właściwej terapii oraz ocena poprawy i remisji wymagają ustalenia stopnia aktywności choroby. W ocenie aktywności MIZS stosuje się tzw. wskaźnik JADAS oraz podział i definicje stopni aktywności choroby w poszczególnych postaciach MIZS opublikowane przez ACR w 2011 roku [62].

#### **8.1.1. Wskaźnik JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)**

Wskaźnik ten składa się z 4 zmiennych [63]:

1. Ocena aktywności choroby przez lekarza mierzona na 10-centymetrowej skali analogowej (VAS),
2. Ocena samopoczucia chorego dziecka według pacjenta lub rodzica/opiekuna mierzona w skali VAS=10 cm,
3. Liczba stawów objętych procesem zapalnym (można ocenić 71, 27 lub 10 stawów: JADAS 71, JADAS 27, JADAS 10),
4. Wartość OB sformatowana do skali 0-10.

### 8.1.2. Stopnie aktywności choroby wg American College of Rheumatology z 2011 roku (ACR)

American College of Rheumatology w 2011 roku opublikował razem z wytycznymi dotyczącymi leczenia MIZS, stopnie aktywności choroby dla poszczególnych typów MIZS. (Tabela nr V), [62].

**Tabela V. Stopnie aktywności choroby wg American College of Rheumatology z 2011 roku (ACR), [62].**

| Typ MIZS                                                                                  | Mała aktywność choroby<br>(spełnione wszystkie kryteria)                                                                                                                             | Umiarkowana<br>aktywność choroby                                         | Wysoka aktywność choroby<br>(spełnione co najmniej<br>3 kryteria)                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MIZS o początku<br>nielicznostawowym                                                      | aktywne zapalenie<br>maksymalnie 1 stawu<br><br>CRP lub OB w normie<br><br>VAS wg:<br>lekarza < 3pkt./10<br>pacjenta/opiekuna < 2pkt./10                                             | nie spełnia kryteriów<br>ani małej ani<br>wysokiej aktywności<br>choroby | aktywne zapalenie ≥ 2 stawów<br><br>CRP lub OB > 2x norma<br><br>VAS wg:<br>lekarza ≥ 7pkt./10<br>pacjenta/opiekuna ≥ 4pkt./10 |
| MIZS o początku<br>wielostawowym                                                          | aktywne zapalenie ≤ 4 stawy<br><br>CRP lub OB w normie<br><br>VAS wg<br>lekarza < 4pkt./10<br>pacjenta/opiekuna < 2pkt./10                                                           | nie spełnia kryteriów<br>ani małej ani<br>wysokiej aktywności<br>choroby | aktywne zapalenie ≥ 8 stawów<br><br>CRP lub OB > 2x norma<br><br>VAS wg:<br>lekarza ≥ 7pkt./10<br>pacjenta/opiekuna ≥ 5pkt./10 |
| MIZS z zapaleniem<br>stawów krzyżowo-<br>biodrowych                                       | prawidłowe zgięcie pleców<br><br>CRP lub OB w normie<br><br>VAS wg:<br>lekarza < 4pkt./10<br>pacjenta/opiekuna < 2pkt./10                                                            | nie spełnia kryteriów<br>ani małej ani<br>wysokiej aktywności<br>choroby | CRP lub OB > 2x norma<br><br>VAS wg:<br>lekarza ≥ 7pkt./10<br>pacjenta/opiekuna ≥ 4pkt./10                                     |
| MIZS o początku<br>uogólnionym z<br>dominującymi<br>cechami aktywnego<br>zapalenia stawów | aktywne zapalenie ≤ 4 stawy<br><br>CRP lub OB w normie<br><br>VAS wg:<br>lekarza < 4pkt./10<br>pacjenta/opiekuna < 2pkt./10                                                          | nie spełnia kryteriów<br>ani małej ani<br>wysokiej aktywności<br>choroby | aktywne zapalenie ≥ 8 stawów<br><br>CRP lub OB > 2x norma<br><br>VAS wg:<br>lekarza ≥ 7pkt./10<br>pacjenta/opiekuna ≥ 5pkt./10 |
| MIZS o początku<br>uogólnionym z<br>dominującymi<br>objawami ogólnymi                     | gorączka oraz aktywność choroby wg lekarza < 7pkt./10<br>gorączka oraz systemowe cechy dużej aktywności choroby,<br>powodujące ocenę aktywności choroby przez lekarza na > 7 pkt./10 |                                                                          |                                                                                                                                |

## **8.2. Ogólne czynniki predykcyjne złego rokowania w MIZS**

- początek choroby we wczesnym dzieciństwie;
- płeć żeńska;
- symetryczne i aktywne zapalenie stawów; zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w kręgosłupie szyjnym; zapalenia stawu skokowego lub nadgarstkowego;
- cechy uszkodzenia stawów widoczne w badaniu radiologicznym;
- zapalenie błony naczyniowej oka;
- przyspieszony OB, obecny czynnik reumatoidalny RF i przeciwciała anty-CCP oraz antygen;
- HLA-B27 [4,63].

## **8.3. Kryteria poprawy i zaostrzenia wg Gianniniego i wsp. (ACR Pediatric 30.)**

### **8.3.1. Kryteria poprawy choroby**

Poprawę u chorych z MIZS stwierdza się, gdy nastąpi co najmniej 30% polepszenie, w trzech z sześciu kryteriów Gianniniego i nie doszło do pogorszenia o 30% w żadnym pozostałym kryterium [64,65].

Kryteria Gianniniego:

1. liczba stawów zajętych procesem zapalnym
2. liczba stawów z ograniczeniem ruchomości
3. ocena aktywności choroby przez lekarza (VAS=10cm)
4. ocena samopoczucia chorego (VAS=10cm)
5. ocena niepełnosprawności (np. CHAQ )
6. laboratoryjny marker ostrej fazy np. CRP, OB

### **8.3.2. Kryteria zaostrzenia**

Zaostrzenie choroby stwierdza się, gdy następuje pogorszenie w co najmniej trzech spośród kryteriów Gianniniego o co najmniej 30%, przy poprawie minimum 30% w jednym z pozostałych trzech kryteriów [66].

### **8.3.3. Kryteria remisji**

Wallace i wsp. wyróżnili dwa rodzaje remisji: gdy chory przyjmuje leki i remisję po zakończeniu leczenia związanego z zapaleniem stawów i zapaleniem błony naczyniowej [65].

#### **8.3.3.1. Kryteria remisji w trakcie leczenia**

Kliniczna remisja zostaje osiągnięta, gdy kryteria nieaktywnej choroby (CID) są spełnione przez okres co najmniej 6 miesięcy [65].

#### **8.3.3.2. Kryteria remisji po zakończeniu leczenia**

Kliniczna remisja w sytuacji, gdy pacjent nie przyjmuje leków związanych z zapaleniem stawów i zapaleniem błony naczyniowej ma miejsce wówczas, gdy kryteria nieaktywnej choroby (CID) są spełnione przez okres co najmniej 12 miesięcy [65].

### **8.4. Kryteria nieaktywnej choroby**

Kryteria nieaktywnej choroby (Clinical Inactive Disease, CID) opracowane przez Wallace i wsp. obejmują następujące parametry [64,65]:

1. Brak aktywnego zapalenia stawów.
2. Brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych powiązanego z MIZS.
3. Brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka.
4. CRP lub OB w zakresach wartości referencyjnych (podwyższone wartości wynikać mogą z innych niż MIZS przyczyn).
5. Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza - najwyższy wynik na stosowanej skali.
6. Czas trwania sztywności porannej < 15 min.

## 9. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Rozpoznanie MIZS jest procesem złożonym. Szeroka symptomatologia MIZS stwarza problemy diagnostyczne. Heterogenność chorób autoimmunologicznych, możliwe interferencje, wpływające na ekspresję autoprzeciwciał, szerokie spektrum autoantygenów, cechujące chorobę utrudniają proces diagnostyczny.

Pomimo coraz doskonalszych narzędzi i metod diagnostyki laboratoryjnej oraz postępu medycyny, nie ma w pełni swoistego markera dla MIZS, prezentującego zadowalającą czułość i swoistość diagnostyczną, dlatego wyniki badań należy interpretować z ostrożnością [3,67].

Diagnostyka laboratoryjna MIZS jest kilkuetapowa. W pierwszym etapie, wykonywane badania służą zróżnicowaniu i wstępnemu rozpoznaniu choroby: morfologia krwi obwodowej z rozmazem białokrwinkowym, markery zapalne (np. białko C-reaktywne (CRP), ferrytyna, ceruloplazmina, C3, haptoglobina,  $\alpha$ -1 antytrypsyna, sedymentacja krwinek czerwonych (OB) i inne), czynnik reumatoidalny RF, przeciwciała przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom (ACPA), przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), proteinogram, kreatynina, aminotransferazy (AST,ALT), przeciwciała przeciwko HIV, HBV, EBV, CMV, badanie ogólne i posiew moczu, odczyn tuberkulinowy, poziom witaminy D3, oraz badania dodatkowe w zależności od obrazu klinicznego: antygen HLA-B27, przeciwciała dla antygenów *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella* i *Borrelia burgdorferi*, a także badanie ogólne i posiew płynu stawowego [25,68,69,70,71,72]. Drugi etap (po około miesiącu od rozpoczęcia leczenia), służy ocenie bezpieczeństwa i skuteczności wdrożonego leczenia (morfologia krwi, wskaźniki zapalne, kreatynina, enzymy wątrobowe).

Kolejny, trzeci etap (co około 3 miesiące), to monitorowanie aktywności choroby (zgodnie z wytycznymi ACR z 2011 roku) poprzez badanie CRP lub OB [62].

Czwarty etap diagnostyczny (w aktywnej postaci choroby co około 3 miesiące, w remisji lub po wyleczeniu co pół roku), służy monitorowaniu stanu klinicznego pacjenta i aktywności zapalnej oraz możliwych powikłań: morfologia krwi, CRP lub OB, enzymy wątrobowe, kreatynina i inne dodatkowe badania w zależności od obrazu klinicznego [20].

Reasumując, panel diagnostyczny MIZS jest złożony i obejmuje badania oceniające:

- aktywność procesu zapalnego: np. białko C-reaktywne (CRP), morfologia krwi, ferrytyna,  $\alpha$ -1 antytrypsyna, fibrynogen, haptoglobina, frakcja alfa-globulin w elektroforezie białek krwi, surowiczy amyloid A (SAA), OB lub inne,

- stan czynnościowy narządów wewnętrznych: badania biochemiczne np. poziom kreatyniny, mocznika, enzymów wątrobowych: AST, ALT, amylazy, poziom białka całkowitego, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenia immunoglobulin IgA, IgM, IgG, badanie ogólne i posiew moczu oraz płynu stawowego,
- aktywność markerów immunologicznych i immunogenetycznych (czynniki reumatoidalny RF, przeciwciała anty-CCP, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) i inne dostępne w panelu badań w danym laboratorium, antygeny zgodności tkankowej np. HLA-B27).

### 9.1. Wskaźniki procesu zapalnego

Reakcja ostrej fazy jest reakcją obronną organizmu, elementem odporności nieswoistej w odpowiedzi na uraz, infekcję lub inne uszkodzenie. Przejawia się wzrostem lub spadkiem białek tzw. biomarkerów zapalnych. Każdy z nich ma różną kinetykę i siłę działania.

Pomimo braku swoistości diagnostycznej, oznaczanie biomarkerów zapalnych w reumatologii jest pomocne w ocenie nasilenia procesu zapalnego. W zależności od panelu badań diagnostycznych dostępnych w danym laboratorium, obecność lub nasilenie procesu zapalnego ocenia się badając różne markery zapalne np. białko CRP, prokalcytoninę (PCT), OB, ferrytynę, chemokiny i cytokiny prozapalne i inne [45,68,73].

Białko C-reaktywne (C-reaktive protein; CRP), to jeden z najbardziej czułych parametrów ostrej fazy przy uszkodzeniach lub zapaleniach tkanek. Glikoproteina ta syntetyzowana jest w wątrobie w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych (głównie TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), [74]. Białko CRP z kolei oddziałuje na monocyty i makrofagi indukując wydzielanie cytokin prozapalnych. Dotychczasowe badania wykazały, że stężenie białka C-reaktywnego jest istotnym wskaźnikiem aktywności choroby i koreluje z dynamiką zmian nadżerkowych [3,69,75].

Odzwierciedleniem toczącego się procesu zapalnego jest również profil cytokin prozapalnych, a szczególnie IL-6, IL1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Badania Yokota, Prahalaad i wsp. dowiodły, że wysokie stężenia wymienionych cytokin inicjują proces zapalny, korelują z aktywnością choroby, a zastosowanie w terapii inhibitorów IL-6 i TNF- $\alpha$ , zmniejsza aktywność choroby [76,77].

Wzmoczone wydzielanie cytokin prozapalnych (tzw. burzę cytokinową) obserwuje się w zespole aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome- MAS), który towarzyszyć może MIZS [78]. U podłoża MAS leżą zaburzenia funkcji komórek NK (natural killer), które



prowadzą do wtórnej aktywacji i proliferacji limfocytów T i makrofagów, oraz nadmiernej produkcji cytokin zapalnych. Chemokiny i cytokiny zapalne (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) są odpowiedzialne za pojawienie się objawów klinicznych i laboratoryjnych w zespole MAS (tabela nr VI). Przebieg MAS jest gwałtowny, potencjalnie śmiertelny, dlatego wymaga szybkiej diagnostyki i szybkiego wdrożenia terapii [78,79].

**Tabela VI. Objawy kliniczne i laboratoryjne w zespole aktywacji makrofagów (MAS) [22,79].**

| objawy kliniczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | objawy laboratoryjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- wysoka gorączka</li> <li>- hepatosplenomegalia</li> <li>- limfadenopatia</li> <li>- objawy ze strony OUN: ból głowy, zaburzenia lub utraty świadomości, śpiączka</li> <li>- zespół rozlanego wykrzepiania, wewnątrznaczyniowego (DIC)</li> <li>- objawy ze strony układu krążenia, oddechowego i moczowego</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- pancytopenia lub cytopenia &gt;2 linie komórkowe</li> <li>- wysokie stężenia enzymów wątrobowych (AST, ALT)</li> <li>- wzrost aktywności LDH</li> <li>- hiperferrytynemia (&gt;500ug/l)</li> <li>- hipertryglicydemia, hipofibrynogenemia</li> <li>- obniżenie lub brak aktywności komórek NK</li> <li>- hemofagocytoza w węzłach chłonnych, szpiku kostnym, płynie mózgowo-rdzeniowym</li> </ul> |

Cenną wartość diagnostyczną ma oznaczanie stężenia białka S100, lub krążącego kompleksu białek S100/A8/A9 (zwanego także jako kompleks MRP8/14) lub kompleksu S100 A12 [20,44].

Białko S100 należy do rodziny drobnocząsteczkowych białek wiążących wapń. Uczestniczy w procesach podziału i różnicowania komórek oraz reakcjach zapalnych. Wykazano korelację między wysokim stężeniem białek S100, a występowaniem wielu chorób zapalnych, w tym MIZS, RZS, choroby Alzheimera, czerniaka, chorób nowotworowych i sercowo-naczyniowych. Wspomniane wyżej kompleksy białka S100/A8/A9 i S100 A12 są markerami aktywacji fagocytów. Podwyższone stężenia tych biomarkerów świadczą o trwającym subklinicznie zapaleniu, pomimo leczenia metotreksatem lub blokerami TNF [20,80,81,82,83]. Znaczenie prognostyczne białka szpikowego S100A12 wzrasta przy jednoczesnym oznaczaniu stężenia białka CRP wysoko czułymi metodami [84].

W MIZS o początku uogólnionym obserwuje się wyższe stężenia ferrytyny i prokalcytoniny, na skutek uszkodzenia hepatocytów, lub też aktywacji makrofagów i histiocytów. Innym białkiem ostrej fazy, którego stężenie rośnie wraz ze wzrostem stężenia ferrytyny w przebiegu reakcji zapalnej jest hepcydyna, hormon peptydowy, produkowany w wątrobie [84].

Obiecującym markerem prognostycznym jest MMP-3- matriks-metaloproteinaza-3, enzym proteolityczny produkowany przez synowocyty i fibroblasty. Endoproteaza ta bierze udział w remodelingu struktur stawowych. Badania kliniczne wykazały, że wysokie stężenia MMP-3 są wskaźnikami aktywności zapalnej i prognostykami rozwoju ciężkich nadżerkowych postaci choroby [84,85].

W chorobach reumatologicznych analiza markerów stanu zapalnego służy ocenie reakcji zapalnej, różnicowaniu aktywnej choroby z infekcją, monitorowaniu aktywności i ocenie ryzyka wystąpienia odległych skutków choroby.

## **9.2. Morfologia krwi**

W przebiegu chorób reumatycznych w morfologii krwi stwierdza się zwykle niedokrwistość mieszaną, wynikającą ze złożonego procesu zapalnego chorób reumatoidalnych. Jest zwykle łagodna i nie stanowi zagrożenia życia. Stosowane leki (metotreksat, sulfasalazyna i in.) mogą powodować zmiany w postaci niedokrwistości megaloblastycznej, wynikającej z niedoboru witaminy B12 lub kwasu foliowego [84]. Innymi obserwowanymi zmianami w morfologii krwi jest nadpłytkowość i leukocytoza [4,68,86].

## **9.3. Diagnostyka biochemiczna**

Długotrwały proces zapalny może prowadzić do upośledzenia funkcji narządów wewnętrznych, dlatego też należy wykonać badania biochemiczne, celem oceny stanu czynnościowego narządów, jak również celem monitorowania stosowanego leczenia.

Wskutek długo trwającego MIZS może dojść do przewlekłej niewydolności nerek na skutek odkładania się kompleksów immunologicznych, autoprzeciwciał i amyloidu w kłębuszkach nerkowych. W surowicy krwi obserwuje się wzrost stężenia mocznika, kreatyniny, alfa 2-gammaglobuliny, w moczu obecność białka i erytrocytów wyługowanych [68,87].

Oznaczanie enzymów wątrobowych (AST, ALT) wykonuje się głównie celem monitorowania wdrożonego leczenia. Wzrost aktywności enzymów mięśniowych (LDH, CPK, aldolazy)

i stężenia kreatyniny obserwuje się w zapaleniu wielomięśniowym i mieszanej chorobie tkanki łącznej [56,68].

W przebiegu MIZS dochodzi do zaburzeń struktury kostnej i zachwiania równowagi między działaniem kościotwórczym, a kościogubnym. Interleukiny prozapalne (gł. IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ ) hamują powstawanie składników macierzy kostnej, działanie i różnicowanie osteoblastów, nasilają apoptozę komórek kościotwórczych, aktywują osteoklasty, prowadząc do rozrzedzenia struktury kostnej, osteoporozy i nadżerek kostnych [52,88]. Zmiany metaboliczne kości występują wcześniej niż zmiany kostne widoczne w obrazie radiologicznym, dlatego zasadne jest oznaczanie markerów obrotu kostnego. Markery te dzielimy na markery tworzenia kości (np. osteokalcyna-OC, fosfataza alkaliczna-ALP, N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I-PINP, C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I-PICP) oraz markery resorpcji kości (np. kwaśna fosfataza oporna na winian - TRAP, katepsyna K - katK, aktywator receptora dla ligandu czynnika jądrowego kappa-B - RANKL, ostoprotegryna-OPB, C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu-CTX i in.) Markery obrotu kostnego można oznaczać zarówno w surowicy jak i w moczu. Ocena stężeń markerów obrotu kostnego może służyć jako wykładnik aktywności choroby, być pomocna w prognozowaniu przebiegu choroby i monitorowaniu zastosowanego leczenia [52,84,88].

W niektórych typach MIZS, mimo toczącego się procesu zapalnego, wyniki morfologii krwi i markerów stanu zapalnego utrzymują się w zakresie wartości referencyjnych, dlatego też należy rozszerzyć panel diagnostyczny o badania markerów serologicznych i immunogenetycznych

#### **9.4. Diagnostyka serologiczna**

Na wiele lat przed manifestacją kliniczną MIZS pod wpływem predyspozycji genetycznej i czynników środowiskowych, dochodzi do rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej i produkcji autoprzeciwciał. Dodatnia wartość predykcyjna autoprzeciwciał staje się coraz cenniejsza, daje możliwość wczesnej diagnozy i szybkiego wdrożenia odpowiedniego leczenia.

#### **9.4.1. Czynn timerumatoidalny RF**

Jednym z takich autoprzeciwciał, skierowanym przeciwko domenom CH2 i CH3 regionu Fc immunoglobuliny klasy IgG jest czynnik reumatoidalny (RF). Najczęściej stwierdza się go w klasie IgM, rzadziej IgG, IgA, IgE [73,89]. Obecność RF IgG wiąże się z wystąpieniem zapalenia naczyń, a IgA rokuje cięższy przebieg choroby [84,89,90]. Częstość występowania RF zależy od czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów. We wczesnym okresie choroby występuje u ok. 70% chorych, u ok. 15% pacjentów pojawia się w ciągu dalszych 2 lat trwania choroby [73]. Czynnik RF pojawia się najpierw w płynie stawowym, a dopiero później w surowicy krwi [91]. Obecność i wysokie miano RF koreluje z dużą aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów, szybką progresją i ma znaczenie prognostyczne [92]. Obecność RF nie jest bezwzględnie koniecznym warunkiem do rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów. Znane są postaci z ujemnym RF [93].

Czynnik RF występuje również w innych układowych chorobach tkanki łącznej: w zespole Sjögrena (75-95%), twardzinie układowej (20-30%), toczniu rumieniowatym układowym (15 -35%), mieszanej chorobie tkanki łącznej (50-60%), zapaleniu wielomięśniowym lub skórno-mięśniowym (5-10%), kriglobulinemii (40-100%), a także może być obecny w chorobach płuc (sarkoidoza), chorobach wątroby (pierwotna marskość żółciowa wątroby, WZW B i WZW C), nowotworach (np. rak jelita grubego, białaczki), zakażeniach (np. gruźlica, świnka, mononukleozazakaźna, różyczka, HIV, WZW typu B, WZW typu C i in.), [87,94].

Czynnik RF IgM może być dodatni u osób zdrowych, zwłaszcza u osób po 70 roku życia. Czynnik RF występujący u ludzi zdrowych, w odróżnieniu od tego występującego w reumatoidalnym zapaleniu stawów, ma niskie powinowactwo do fragmentu Fc ludzkiej IgG [73].

W MIZS czynnik RF klasy IgM wykrywany jest rzadko (20-30% przypadków), głównie w późniejszym okresie choroby i u dziewczynek, które zachorowały jako nastolatki [73.] Objawy przypominają wówczas reumatoidalne zapalenie stawów, prowadzące do nadżerek w kościach. Czułość badania RF wynosi 50-90%, a swoistość 50-95% [95].

#### **9.4.2. Autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom i peptydom (anti citrullinated autoantibodies, ACPA)**

Markerami bardziej swoistymi dla MIZS o większej wartości predykcyjnej są autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom i peptydom (anti-citrullinated autoantibodies ACPA).

Białka cytrulinowane (keratyna, filagryna, czynnik okołojądrowy i wimentyna) zawierają aminokwas cytrulinę, powstają w przebiegu procesu zapalnego, nasilonej apoptozy i nekrozy tkanek [92,96,97].

Do grupy przeciwciał ACPA należą przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies anti-CCP), przeciwkeratynowe (anti-keratin antibodies AKA), przeciwciała przeciwfilagrynowe (anti-filaggrin autoantibodies AFA) i czynnik antyperinuklearny (anti-perinuclear factor). Reagują one z cytrulinowanymi epitopami różnych białek [98].

Największą reaktywność z przeciwciałami wykazuje zsyntetyzowany cykliczny cytrulinowy peptyd (CCP), dlatego stosuje się go jako antygenu w teście ELISA. Obecnie stosowane testy ELISA II generacji cechują się bardzo wysoką swoistością diagnostyczną (90-98%) i dużą czułością (75-82%) [6].

Obecność przeciwciał anti-CCP wykazuje się już we wczesnej fazie choroby (czułość 61%), a swoistość 94% [87]. Badania prowadzone przez Lipińską, Smoleńską i wsp. wykazały obecność przeciwciał anti-CCP u 67% dzieci chorujących nie dłużej niż 6 miesięcy. Ma to ogromne znaczenie, gdyż w tym okresie rozpoznanie choroby sprawia największe trudności [99]. W przypadku seronegatywnych postaci, dodatnie miano występuje u 35-80% chorych. Ponadto przeprowadzone badania wykazały, że mogą być obecne w surowicy już 10-14 lat przed manifestacją kliniczną choroby [6,100]. Szansa rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów w ciągu 5 lat u osób z obecnymi przeciwciałami anti-CCP wynosi 69% [101].

Gilliam, Habib, Tuchocka-Piotrowska i wsp. zaobserwowali większe uszkodzenia radiologiczne w stawach u pacjentów z obecnością we krwi przeciwciał anti-CCP i potwierdzili fakt, że przeciwciała te są czynnikami predykcyjnymi ciężkiej postaci choroby [102,103,104].

Przeciwciała anti-CCP rzadko występują u osób zdrowych (1%), jak również w innych układowych chorobach tkanki łącznej. Niskie miano tych przeciwciał stwierdza się m.in. w sarkoidozie, twardzinie układowej, zapaleniu naczyń, reaktywnym zapaleniu stawów, zespole Sjögrena, toczeniu rumieniowatym układowym, mononukleozie zakaźnej i gruźlicy [105].

Obiecującym markerem serologicznym są autoprzeciwciała z grupy ACPA, przeciw cytrulinowanej wimentynie, antygenowi obecnemu w ludzkiej śledzionie i łożysku (anty-Sa lub anti-MCV), [96]. Ich przydatność diagnostyczna i prognostyczna porównywalna jest

z przeciwciałami anty-CCP. Wykrywa się je u około 40-43% chorych z RZS, głównie RF + dodatnich i u 22% dzieci z MIZS z nasilonymi zmianami w układzie kostno - stawowym.

Ze względu na korelację z aktywnością choroby i postępem zmian kostno- stawowych, mogą być oznaczane w celu monitorowania skuteczności leczenia [99,106,107].

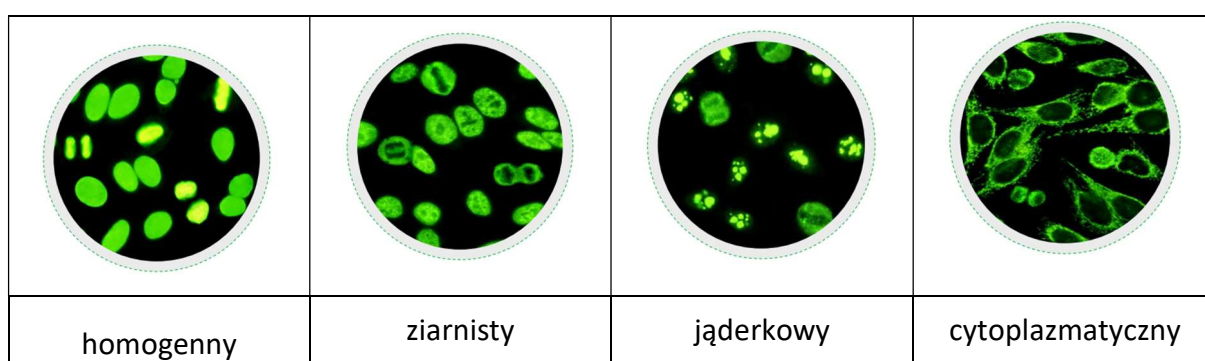
#### **9.4.3. Przeciwciała przeciwjądrowe (antinuclear antibodies, ANA)**

To przeciwciała reagujące ze stałymi i rozpuszczonymi antygenami jądra komórkowego (ENA- Extractable Nuclear Antigen). Pojawiają się w różnych chorobach o podłożu autoimmunologicznym [4,91]. Patogeneza powstawania ANA u chorych na RZS lub MIZS, wiąże się z obecnością genetycznych czynników ryzyka wystąpienia toczenia układowego. Diagnostykę autoprzeciwciał cechuje odwrotna zależność między czułością i swoistością. Zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami, badając obecność przeciwciał przeciwjądrowych stosuje się dwuetapową strategię diagnostyczną. W pierwszym etapie wykonuje się oznaczenie ANA1, czyli tzw. test przesiewowy referencyjną metodą immunofluorescencji pośredniej z linii komórkowej Hep-2 jako substratu, stwierdzając czy występują przeciwciała i jaki mają typ świecenia w obrazie mikroskopowym. Ten etap cechuje duża czułość diagnostyczna. W przypadku dodatniego wyniku ANA1 wykonuje się test potwierdzenia (ANA2, ANA3, ANA4 i in.), określający dokładny typ świecenia i miano obecnych przeciwciał [68,108OX]. Niektóre typy przeciwciał ANA są charakterystyczne dla pewnych chorób np. anty-dsDNA i anty-Sm występują w toczniu rumieniowatym układowym, anty-Scl-70 w twardzinie układowej, anty-Jo-1 jest markerem zapalenia wielomięśniowego (*polymyositis*) oraz zapalenia skórno-mięśniowego. Im większe miano oznaczonych autoprzeciwciał, tym większa swoistość diagnostyczna [109].

W 2014 roku międzynarodowa grupa ekspertów EULAR (European League Against Rheumatism) stworzyła rekomendacje dotyczące referencyjnej metody, prezentacji wyników badań przeciwciał ANA (określenie typu świecenia), oraz ustaliła punkt odcięcia wartości prawidłowych na mianie przeciwciał u dorosłych  $>1:160$ , a u dzieci  $\geq 1:40$  [4,110 ].

W przypadku pozytywnego wyniku ANA, należy opisać typ świecenia, oprócz jądrowego, również typ świecenia cytoplazmatycznego i aparatu podziałowego. Znajomość miana i typu świecenia przeciwciał, ułatwia różnicowanie ANA-dodatnich osób zdrowych od osób chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej. Typy świecenia: jądrowe homogenne, jądrowe

gruboziarniste i jądrowe centromerowe występują u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, natomiast u osób zdrowych obserwuje się świecenie gęste drobnoziarniste [68,110]. W przypadku MIZS najczęściej występuje homogenny typ fluorescencji, a skojarzone z tym typem świecenia anygeny to - dsDNA, histony, chromatyna/nukleosomy [109,110,111]. Przeciwciała przeciwjądrowe u zdrowych osób, występują w niskim mianie 1:40 (31,7%). Spotyka się je również w chorobach nowotworowych, w przebiegu infekcji, w chorobach autoimmunizacyjnych narządów swoistych (np. w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy) [68,108]. Cięża i leki (np. salazopiryna, sole złota, immunoglobuliny, blokery TNF- $\alpha$ ) mogą indukować powstawanie przeciwciał ANA [4,87,91].



**Rycina 3. Typy fluorescencji przeciwciał ANA [109].**

#### **9.4.4. Przeciwciała antyneutrofilowe (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)**

Innymi przeciwciałami wykrywanymi w MIZS i RZS są przeciwciała antyneutrofilowe-ANCA, skierowane przeciw cytoplazmie neutrofilów. Częstość ich wykrywania w RZS wynosi od 20 do 70%, w MIZS spotyka się je rzadziej, głównie u pacjentów z długotrwałym, ciężkim przebiegiem choroby i obecnymi we krwi przeciwciałami ANA. Są to głównie tzw. atypowe p-ANCA, które reagują z licznymi enzymami np. katepsyną G, lizozymem, laktoferyną, mieloperoksydazą [4,84].

Wyróżnia się dwa rodzaje przeciwciał ANCA: c-ANCA o cytoplazmatycznym typie świecenia i p-ANCA o okołojądrowym typie świecenia. W badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej c-ANCA reagują z proteinazą 3, natomiast p-ANCA z mieloperoksydazą [6,110].

Przeciwciała ANCA są ważnym markerem laboratoryjnym w diagnostyce zapalenia małych żył i jednym z wykładników progresji zmian stawowo-kostnych [4]. Przeciwciała ANCA korelują z mianem przeciwciał ACPA i czynnikiem RF i postępem zmian radiologicznych oraz narządowych, natomiast brak korelacji z przeciwciałami ANA i markerami procesu zapalnego [6,84,87].

#### **9.4.5. Przeciwciała antykolagenowe**

Za przewlekły proces zapalny w stawie odpowiedzialne są przeciwciała dla obecnego w chrząstce stawowej kolagenu typu II – przeciwciała antykolagenowe. Występują one u 30% chorych z RZS. Ze względu na niską swoistość, brak korelacji ze stanem klinicznym pacjenta i innymi przeciwciałami obecnymi w układowych chorobach tkanki łącznej, a także krzyżowych reakcji z innymi przeciwciałami (np. dla DNA) i składową C1q dopełniacza, nie mają wartości diagnostycznej [68,84].

#### **9.4.6. Przeciwciała przeciw karbamylowanym proteinom (anty- CarP).**

W kręgu zainteresowania, w kontekście diagnostyki MIZS i innych chorób zapalnych stawów o podłożu autoimmunologicznym, są również przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom (anty-CarP). Mechanizm powstawania tych przeciwciał jest procesem analogicznym do związanego z powstawaniem przeciwciał antycytrulinowych [96,107]. Karbamylowane proteiny powstają w wyniku reakcji translacji aminokwasów w białkach. Przewlekłe stany zapalne, palenie tytoniu nasilają proces karbamyłacji. Niestety rola karbamyłacji w patogenezie MIZS i RZS nie została jeszcze wyjaśniona [112].

Shi i wsp. potwierdzili w swoich badaniach, że przeciwciała te mogą być obecne w surowicy wiele lat przed wystąpieniem objawów klinicznych. Ponadto ich obecność była związana z bardziej nasiloną destrukcją stawów [113].

#### **9.4.7. Przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom (anty-hnRNP A2/B1; RA33).**

Innymi przeciwciałami pozostającymi również w kręgu badań są przeciwciała przeciwko heterogennym jądrowym rybonukleoproteinom (anty-hnRNP A2/B1; RA33). Przeciwciała te znajdują się na pre-mRNA, wpływając na naprawę DNA, wydłużanie telomerów i zmiany w chromatynie. Są bardziej specyficzne, ale mniej czułe niż czynnik RF [114]. Ich obecność potwierdzono w autoimmunologicznych chorobach reumatycznych m.in. MIZS, toczniu układowym, RZS, zespole Sjögrena i seronegatywnych spondyloartropatiach. Maslyanskiy i wsp. w swoich badaniach wykazali korelację tych przeciwciał z markerami procesu zapalnego i progresją radiologiczną [87,107,113,114].



Podsumowując, wczesnymi markerami MIZS są przeciwciała grupy ACPA i przeciwciała RA33, są one bardziej specyficzne, ale mniej czułe niż czynnik reumatoidalny RF. Przeciwciała anty-Sa, anty-MCV i p-ANCA mają dużą wartość prognostyczną w szybkiej destrukcji stawów, natomiast obecność przeciwciał ACPA świadczy o długo trwającej chorobie i postępie zmian radiologicznych. Przeciwciała przeciwjądrowe ANA są mało czułe, wykorzystywane są głównie w diagnostyce różnicowej z innymi chorobami układowymi tkanki łącznej. [4,87,107].

Minimalny profil diagnostyczny dla MIZS powinien obejmować badanie czynnika RF i przeciwciał anty-CCP. Oznaczanie dodatkowych przeciwciał związanych z chorobami reumatoidalnymi zwiększa zarówno czułość jak i swoistość diagnostyczną i umożliwia trafną terapię antygenową.

### **9.5. Diagnostyka immunogenetyczna**

Panel diagnostyczny można wzbogacić o badania molekularne antygenów zgodności tkankowej HLA lub antygenów spoza układu HLA, szczególnie w przypadku postaci MIZS o nietypowym przebiegu [115]. Leukocytowy antygen HLA-B27 jest czułym markerem genetycznym m.in. zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycowego zapalenia stawów. Dodatni wynik występuje u ok. 8% populacji. Oznaczenie HLA-B27 jest przydatne u pacjentów z niepewnym rozpoznaniem, we wczesnym stadium choroby, a także w diagnostyce zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien. Jest narzędziem pomocniczym w procesie diagnostycznym chorób autoimmunologicznych [116,117]. Natomiast genetycznym markerem podatności na łuszczycowe zapalenie stawów jest gen HLA Cw\*06, zlokalizowany na chromosomie 6 [16,34,118].

### **9.6. Diagnostyka płynu stawowego**

Wskazaniem do pobrania płynu stawowego jest jego zwiększona ilość, stwierdzona w badaniu palpacyjnym lub ocena dynamiki choroby. Płyn stawowy powinien być poddany analizie makroskopowej, cytologicznej, biochemicznej i mikrobiologicznej. Płyn stawowy w przebiegu MIZS jest płynem zapalnym, jest mętny, może mieć barwę żółtą lub żółtomleczną, obniżoną lepkość i pH w granicach 6,8 – 7,1. W badaniu biochemicznym i morfologicznym stwierdza się zwiększone stężenie białka i leukocytów (od 2 tys. do 75 tys. leukocytów w mm<sup>3</sup>

z przewagą granulocytów) i obniżone stężenie glukozy. Czynniki reumatologiczne RF pojawia się wcześniej w płynie stawowym niż w surowicy [68,87].

Zgodnie z obowiązującą definicją, warunkiem niezbędnym do postawienia diagnozy jest wykluczenie innych przyczyn obserwowanych objawów. W tym celu wykonuje się badania serologiczne i mikrobiologiczne krwi, moczu i kału, by wykluczyć czynniki infekcyjne: wirusowe, bakteryjne i pasożytnicze. Celem wykluczenia procesu rozrostowego, lub innych układowych chorób tkanki łącznej, wykonuje się biopsję szpiku kostnego z oceną mielogramu i immunofenotypu lub/i badanie histopatologiczne węzła chłonnego [4,84].

Wyniki badań laboratoryjnych, charakterystyczne dla poszczególnych typów MIZS, zebrane z dostępnego piśmiennictwa przedstawia tabela nr VII.

**Tabela VII. Wyniki badań laboratoryjnych charakterystycznych dla poszczególnych typów MIZS - dane z literatury [4,10,38,119,120,121,122].**

| Postać MIZS                      | Badania hematologiczne                                                                                                          | Badania biochemiczne                                                                                                                                                                                    | Markery immunologiczne                                                                                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Układowa postać MIZS             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- leukocytoza</li> <li>- niedokrwistość mikrocytarna</li> <li>- nadpłytkowość</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP, OB. wysokie</li> <li>- AST, ALT, KREA podwyższone</li> <li>- fibrynogen, ferrytyna i D-dimery podwyższone</li> <li>- białko, albumina obniżone</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik RF nieobecny</li> <li>- p/ciała ANA nieobecne</li> <li>- p/ciała anty-CCP nieobecne</li> </ul>            |
| Postać skąpostawowa MIZS         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologia prawidłowa</li> <li>- norma/nieznaczna leukocytoza</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP, OB prawidłowe lub nieznacznie podwyższone</li> </ul>                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik RF nieobecny</li> <li>- p/ciała ANA obecne</li> <li>- p/ciała anty-CCP nieobecne</li> </ul>               |
| Postać wielostawowa z ujemnym RF | <ul style="list-style-type: none"> <li>- leukocytoza</li> <li>- niedokrwistość mikrocytarna</li> <li>- nadpłytkowość</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP, OB miernie lub znacznie podwyższone</li> </ul>                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik RF nieobecny</li> <li>- p/ciała ANA rzadko obecne</li> <li>- p/ciała anty-CCP zwykle nieobecne</li> </ul> |

|                                                                 |                                                                                                                    |                                                                                                |                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Postać wielostawowa z dodatnim RF                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- leukocytoza</li> <li>- niedokrwistość</li> <li>- nadpłytkowość</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP, OB. znacznie podwyższone</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik RF obecny</li> <li>- p/ciała ANA często obecne</li> <li>- p/ciała anty-CCP obecne</li> </ul>       |
| Łuszczykowe zapalenie stawów                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- leukocytoza w zależności od aktywności choroby</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP, OB w zależności od aktywności choroby</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik RF nieobecny</li> <li>- p/ciała ANA mogą być obecne</li> </ul>                                     |
| Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien | <ul style="list-style-type: none"> <li>- umiarkowana niedokrwistość i nadpłytkowość</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP, OB podwyższone</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynnik RF nieobecny</li> <li>- p/ciała ANA nieobecne</li> <li>- często obecny antygen HLA- B27</li> </ul> |

Wyniki laboratoryjnych badań hematologicznych, biochemicznych jak i serologicznych są pomocne w klasyfikowaniu pacjentów do poszczególnych typów MIZS, wykluczaniu innych chorób, ocenie aktywności choroby, zmian w obrębie narządów wewnętrznych oraz monitorowaniu bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

## II. CEL PRACY

Wczesne ustalenie rozpoznania MIZS i wdrożenie skutecznej terapii, umożliwia zahamowanie lub zminimalizowanie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, oraz zatrzymanie lub spowolnienie zmian chorobowych w układzie kostno-stawowym i możliwych powikłań narządowych.

Badania laboratoryjne są jednym z kryteriów, które uwzględnia się w rozpoznaniu i monitorowaniu aktywności choroby i uzyskanych efektów leczenia.

Celem pracy jest:

1. Ocena wartości diagnostycznej wybranych badań laboratoryjnych: białko CRP, parametry morfologii krwi, kreatynina, AST, ALT, witamina D3, OB, czynnik reumatoidalny RF, przeciwciała anty-CCP, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), badanie płynu stawowego w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.
2. Ocena częstości występowania markerów immunologicznych i genetycznych: przeciwciał anty-CCP, czynnika reumatoidalnego RF i przeciwciał przeciwjądrowych ANA, antygenu HLA-B27 w surowicy krwi chorych z MIZS.
3. Analiza korelacji ich obecności/stężenia z postacią choroby i aktywnością procesu reumatoidalnego.

### III. PACJENCI I METODYKA BADAŃ

Badanie przeprowadzono metodą analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy w latach od 01 stycznia 2012 do 31 marca 2022 roku.

Głównym kryterium włączenia do badania było rozpoznanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w oparciu o kryteria ILAR z 2001r.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy nr KB 219/2022.

#### 1. Pacjenci

Badaniem objęto 403 pacjentów. Grupę chorych włączonych do badania podzielono na 7 grup zgodnie z kryterium rozpoznania:

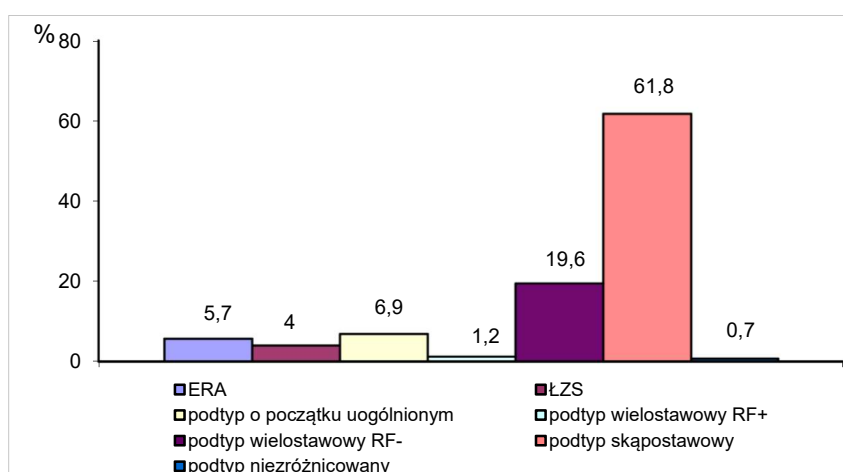
- I. pacjenci z MIZS o początku skąpostawowym (nielicznostawowym)
- II. pacjenci z MIZS o początku uogólnionym (postać układowa)
- III. pacjenci z MIZS wielostawowym z dodatnim czynnikiem RF (sero-dodatni)
- IV. pacjenci z MIZS wielostawowym z ujemnym czynnikiem RF (sero-ujemni)
- V. pacjenci z zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA)
- VI. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS)
- VII. pacjenci z postacią niesklasyfikowaną MIZS (postać nieodróżniona), (tabela 7).

Najliczniej reprezentowana była grupa z MIZS skąpostawowym (61,8%), następnie z podtypem wielostawowym RF ujemnym (19,6%), podtypem o początku uogólnionym (6,9%), ERA (5,7%), ŁZS (4%) i MIZS wielostawowe z dodatnim RF (1,2%). Tylko u 3 osób występowała postać nieodróżniona MIZS. Okres obserwacji tych pacjentów był zbyt krótki, by sprecyzować rozpoznanie. Ze względu na niską liczebność, grupa ta nie została uwzględniona w dalszych analizach statystycznych.

**Tabela VIII. Postacie MIZS w badanej populacji pacjentów.**

| Grupa                         | liczba | %     |
|-------------------------------|--------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 28     | 6,9   |
| podtyp skąpostawowy           | 249    | 61,8  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 5      | 1,2   |
| podtyp wielostawowy RF-       | 79     | 19,6  |
| ERA                           | 23     | 5,7   |
| ŁZS                           | 16     | 4,0   |
| podtyp niezróżnicowany        | 3      | 0,7   |
| Razem                         | 403    | 100,0 |

Ilustrację graficzną Tabeli VIII przedstawia rycina nr 4.



**Rycina 4. Postacie MIZS badanych pacjentów.**

**Tabela IX. Płeć pacjentów z MIZS.**

| Płeć                          | kobieta |       | mężczyzna |      | Razem  |       |
|-------------------------------|---------|-------|-----------|------|--------|-------|
|                               | Liczba  | %     | liczba    | %    | Liczba | %     |
| Grupa                         |         |       |           |      |        |       |
| podtyp o początku uogólnionym | 20      | 71,4  | 8         | 28,6 | 28     | 7,0   |
| podtyp skąpostawowy           | 156     | 62,7  | 93        | 37,3 | 249    | 62,3  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 5       | 100,0 | 0         | 0,0  | 5      | 1,3   |
| podtyp wielostawowy RF-       | 57      | 72,2  | 22        | 27,8 | 79     | 19,8  |
| ERA                           | 1       | 4,3   | 22        | 95,7 | 23     | 5,8   |
| ŁZS                           | 7       | 43,8  | 9         | 56,3 | 16     | 4,0   |
| Razem                         | 246     | 61,5  | 154       | 38,5 | 400    | 100,0 |

Ponad połowę badanych pacjentów stanowiły dziewczynki - 246 (61,5%), chłopcy - 157 (38,5%). W większości podtypów z wyjątkiem ERA i ŁZS przeważały kobiety. W podtypie wielostawowym sero-dodatnim stanowiły 100% badanych, w wielostawowym sero- ujemnym 72,2%, a w MIZS o początku uogólnionym 71,5%.

**Tabela X. Różnice w wynikach udziału płci pomiędzy podtypami MIZS.**

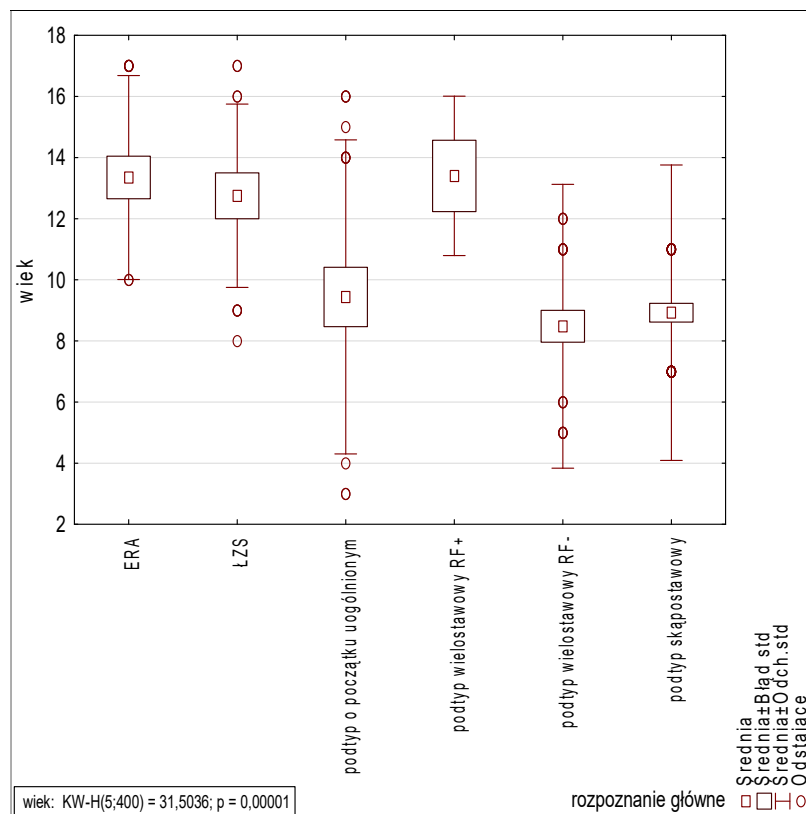
| df         | H =    | p     |
|------------|--------|-------|
| (5, N=400) | 41,974 | 0,000 |

Ze względu na poziom istotności ( $p < 0,05$ ), odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy poszczególnymi podtypami MIZS dotyczącą wyników płci. Testem wielokrotnych porównań, istotność wykazano pomiędzy ERA, a pozostałymi podtypami MIZS. Pacjentami podtypu ERA byli w 95,7% mężczyźni, podczas gdy w innych podtypach MIZS (z wyjątkiem ŁZS), płeć męska była reprezentowana mniej licznie.

**Tabela XI. Średni wiek pacjentów w badanych podtypach MIZS.**

| grupa                               | N   | Średnia | SD    | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min  | maks | Q25  | mediana | Q75  |
|-------------------------------------|-----|---------|-------|------------------|------------------|------|------|------|---------|------|
| podtyp o<br>początku<br>uogólnionym | 28  | 9,4     | 5,138 | 7,45             | 11,43            | 1,3  | 17,0 | 5,0  | 10,0    | 14,0 |
| podtyp<br>skąpostawowy              | 249 | 8,9     | 4,835 | 8,32             | 9,53             | 1,2  | 17,0 | 5,0  | 9,0     | 13,0 |
| podtyp<br>wielostawowy<br>RF+       | 5   | 13,4    | 2,608 | 10,16            | 16,64            | 11,0 | 17,0 | 11,0 | 13,0    | 15,0 |
| podtyp<br>wielostawowy<br>RF-       | 79  | 8,5     | 4,645 | 7,44             | 9,52             | 1,4  | 17,0 | 4,0  | 9,0     | 13,0 |
| ERA                                 | 23  | 13,3    | 3,339 | 11,90            | 14,79            | 4,0  | 17,0 | 12,0 | 14,0    | 16,0 |
| ŁZS                                 | 16  | 12,8    | 3,000 | 11,15            | 14,35            | 8,0  | 17,0 | 9,5  | 13,0    | 15,0 |
| razem                               | 400 | 9,3     | 4,838 | 8,86             | 9,81             | 1,2  | 17,0 | 5,0  | 10,0    | 14,0 |





**Rycina 5. Średni wiek pacjentów w podtypach MIZS.**

Wiek badanych wynosił od 14 miesięcy do 17 lat, średnia wieku 9,3 lat. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 52% wartości średniej, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wiekowym. Najstarszymi, ze średnią wieku 13,4 lat, okazali się pacjenci z MIZS wielostawowym RF-dodatnim, nieco młodsi ze średnią wieku 13,3 lat, chorzy z ERA, natomiast najmłodszymi pacjentami, ze średnią wieku 8,5 lat były dzieci z podtypem wielostawowym RF-ujemnym. Wiek minimalny był zróżnicowany, najniższy w grupie z podtypem skąpostawowym (1,2 lat), maksymalny identyczny we wszystkich podtypach -17 lat.

**Tabela XII. Różnice wieku pomiędzy grupami płci.**

| Sum. Rang<br>mężczyzna | Sum. Rang<br>kobieta | U       | Z     | poziom<br>p | Z popraw. | poziom<br>p | N ważn.<br>mężczyzna | N ważn.<br>kobieta |
|------------------------|----------------------|---------|-------|-------------|-----------|-------------|----------------------|--------------------|
| 34443,5                | 45756,5              | 15375,5 | 3,169 | 0,002       | 3,176     | 0,001       | 154                  | 246                |

Ze względu na poziom istotności ( $p < 0,05$ ), odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy kobietami i mężczyznami, dotyczącą wieku. Starszymi okazali się chłopcy -10,3 lat, przy średniej wieku w grupie dziewcząt – 8,7 lat.

## 2. Metodyka badań

Analiza retrospektywna dokumentacji pacjentów obejmowała ocenę wywiadu chorobowego, badania podmiotowego i przedmiotowego oraz analizę wyników badań laboratoryjnych: białka CRP, morfologii krwi (leukocytoza, poziom hemoglobiny, płytek krwi), badań biochemicznych (kreatynina, AST, ALT, witamina D3), badania OB, badań immunologicznych (czynniki reumatoidalny RF, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), przeciwciała przeciw cyklicznemu peptydowi cytrulinowanemu (anty-CCP), oraz antygenu HLA-B27.

Analizę wyników badań laboratoryjnych podzielono na 2 części, zgodnie z celem pracy. Pierwsza część, na etapie rozpoznania choroby, służy ocenie przydatności diagnostycznej badanych parametrów laboratoryjnych dla rozpoznania i różnicowania postaci MIZS, oraz ocenie częstości ich występowania i wzajemnej korelacji w poszczególnych typach MIZS.

Druga część to analiza wybranych parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, CRP, OB, kreatynina, enzymy wątrobowe), przez okres 4 lat, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności wdrożonego leczenia oraz monitorowania aktywności procesu chorobowego.

Analizowane wyniki badań laboratoryjnych wykonane były w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Bydgoszczy:

a) Białko C-reaktywne (hsCRP) – oznaczano ultraczułą (high-sensitivity) metodą immunoturbidymetryczną, w surowicy krwi żyłnej, przy użyciu analizatora biochemicznego firmy Beckman Coulter.

Wartość referencyjna: 0-5 ng/l.

b) Czynniki reumatoidalny (RF) – metodą lateksową w surowicy krwi żyłnej, (wynik dodatni przy widocznej aglutynacji). Wartość referencyjna: wynik ujemny.

c) Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) – badano w surowicy krwi żyłnej, metodą immunofluorescencji pośredniej przy użyciu komercyjnych zestawów firmy Euroimmun.

Wynik dodatni: ANA miano  $\geq 1:80$ ,

d) Przeciwciała przeciw cyklicznemu peptydowi cytrulinowanemu (anty-CCP) badano w surowicy krwi żyłnej, metodą immunochemiluminescencji pośredniej.

Wartość referencyjna: 0-17 IU/ml.

e) Parametry morfologii krwi – oznaczano w pełnej krwi żylnej, pobranej do probówek z antykoagulantem (K2EDTA), przy użyciu analizatora hematologicznego firmy SYSMEX.

**Tabela XIII. Wartości referencyjne wybranych parametrów morfologii krwi.**

|                            | Wiek           | Wartości referencyjne |
|----------------------------|----------------|-----------------------|
| WBC - Leukocyty<br>[K/uL]  | 6 mcy - 2 lata | 6,00 - 17,50          |
|                            | 2 - 6 lat      | 5,00 - 15,50          |
|                            | 6 - 10 lat     | 4,50 - 14,50          |
|                            | 10 - 15 lat    | 4,50 - 13,50          |
|                            | >15 lat        | 3,90 - 9,50           |
| RBC - Erytrocyty<br>[M/uL] | 2 mce - 15 lat | 3,80 - 5,60           |
|                            | K > 15 lat     | 3,90 - 5,10           |
|                            | M > 15 lat     | 4,30 - 5,60           |
| Hb – Hemoglobina<br>[g/dL] | 1 rok - 2 lata | 10,0 - 13,5           |
|                            | 2 - 5 lat      | 10,5 - 14,5           |
|                            | 5 - 10 lat     | 10,9 - 14,9           |
|                            | 10 - 15 lat    | 11,4 - 15,4           |
|                            | K > 15 lat     | 12,0 - 14,7           |
|                            | M > 15lat      | 13,7 - 16,5           |
| PLT - Trombocyty<br>[K/uL] | 3 mce – 2 lata | 140 - 635             |
|                            | 2 - 18lat      | 150 – 350             |

f) Odczyn Biernackiego (OB) - oznaczano metodą manualną grawimetryczną w pełnej krwi żylnej.

Wartość referencyjna: 3-15 mm/godz.

g) Badania biochemiczne:

- Kreatynina – metoda kinetyczna (met. Jaffego), w surowicy krwi żylnej przy użyciu analizatora biochemicznego firmy Beckman Coulter,
- AST, ALT – metoda kinetyczna, w surowicy krwi żylnej przy użyciu analizatora biochemicznego firmy Beckman Coulter,
- Całkowita 25-hydroksywitamina D (D(25-OH)) – metoda chemiluminescencji, w surowicy krwi żylnej przy użyciu analizatora firmy Cobas i Maglumi 800.

**Tabela XIV. Wartości referencyjne badanych parametrów biochemicznych.**

|                     | Wiek       | Wartości referencyjne                                                                         |
|---------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kreatynina [mg/dl]  | 1 – 13 lat | 0,26 – 0,77                                                                                   |
|                     | K > 13 lat | 0,51 – 0,95                                                                                   |
|                     | M > 13 lat | 0,67 – 1,17                                                                                   |
| AST [U/L]           | K > 1 lat  | < 35                                                                                          |
|                     | M > 1 lat  | < 50                                                                                          |
| ALT [U/L]           | K > 1 lat  | < 35                                                                                          |
|                     | M > 1 lat  | < 50                                                                                          |
| Witamina D3 [ng/ml] | Dzieci     | Poziom zalecany: 20 – 60<br>Deficyt: 0 – 10<br>Niedobór: 10 – 20<br>Hipowitaminoza D: 21 – 29 |

Badanie HLA-B27 wykonano z krwi obwodowej metodą PCR oraz techniką odwrotnej hybrydyzacji w Pracowni Genetyki Klinicznej i Patologii Molekularnej Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy.

### 3. Analiza statystyczna

W analizie opisowej zastosowano tabele, w których przedstawiono średnią wraz z odchyleniem standardowych, graficzną interpretację tych danych zawarto w postaci wykresów słupkowych pionowych wykresów ramka-wąsy.

Współzależność pomiędzy zmiennymi, obliczono za pomocą współczynnik korelacji R Spearmana

Oznaczenia w teście Spearmana:

N – liczba

R – współczynnik korelacji

T(N-2) - wynik testu t przy N-2 stopniach swobody

poziom p (p) – poziom istotności

Zastosowano również, nieparametryczny Test U Manna-Whitneya, do oceny różnic jednej cechy pomiędzy dwoma populacjami (grupami).

| 1             | 2             | 3 | 4 | 5           | 6               | 7           | 8               | 9               | 10                 |
|---------------|---------------|---|---|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Sum.rang<br>a | Sum.rang<br>b | U | Z | poziom<br>p | Z<br>poprawione | poziom<br>p | N<br>ważn.<br>a | N<br>ważn.<br>b | 2*1str.<br>dokł. p |

Ponumerowane pola w arkuszu wyników (najważniejsze dla interpretacji) oznaczają odpowiednio:

- [1] sumę rang dla grupy „a”
- [2] sumę rang dla grupy „b”
- [3] wartość testu Manna i Whitneya stosowanego dla małych liczebności (<20)
- [4] wartość testu Manna i Whitneya, gdy liczebność obu grup wynosi >20
- [5] poziom istotności wyliczony dla wyniku testu [4]
- [6] wartość testu skorygowanego, stosowanego ze względu na rangi wiązane, dla liczebności obu grup >20
- [7] poziom istotności wyliczony dla wyniku testu [6]
- [8] liczebność grupy „a”
- [9] liczebność grupy „b”
- [10] dla prób o małej liczebności obliczana jest wartość 2\*p, gdzie p równe 1 minus odpowiednia wartość dystrybuanty rozkładu statystyki U (stosujemy, gdy nie występują rangi wiązane)

W pracy zastosowano również nieparametryczny Test rang Kruskala-Wallisa, stosowany do porównania wielu prób niezależnych (grup).

Oznaczenia w teście Kruskala-Wallisa:

df ( ) – liczba stopni swobody i liczebność próby

H – wartość testu

Poziom p (p) – poziom istotności

Wszystkie obliczenia i ryciny wykonano Statistica 10.0 i arkuszem kalkulacyjnym Microsoft Excel wykorzystując standardowe funkcje tego programu.

## IV. WYNIKI

Pierwsza część analizy obejmuje panel badań laboratoryjnych, służący rozpoznaniu MIZS, zróżnicowaniu podtypu oraz ocenie nasilenia toczącego się procesu zapalnego.

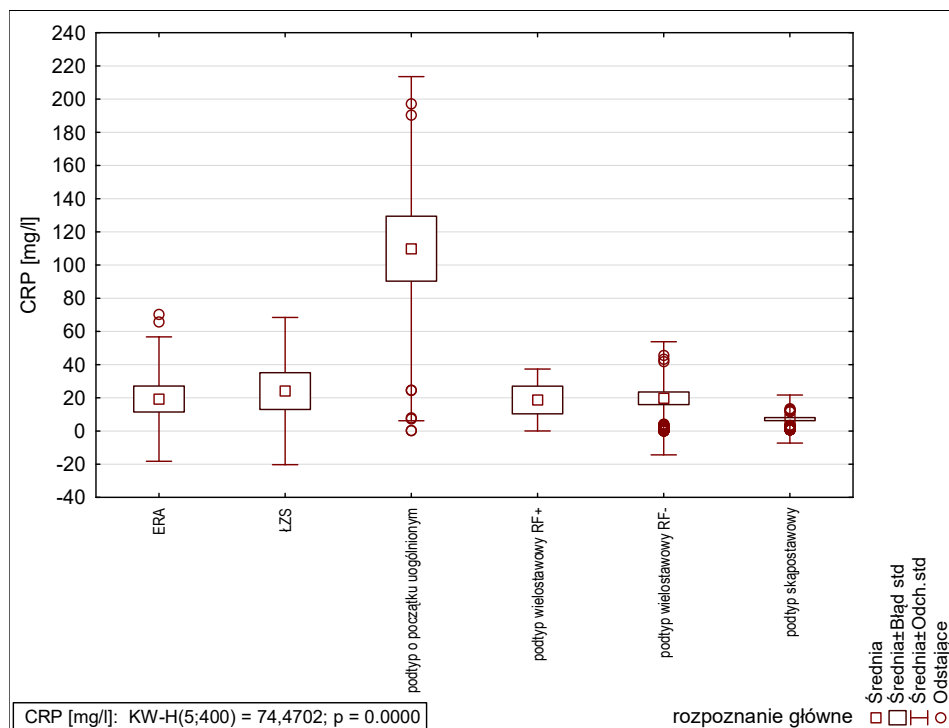
### 1. Markery reakcji zapalnej

Aktywność procesu zapalnego pacjentów z MIZS oceniono z użyciem laboratoryjnych wskaźników reakcji zapalnej: białka CRP, OB, wybranych parametrów morfologii krwi: (WBC, HGB, PLT).

**Tabela XV. Wartości CRP w badanych podtypach MIZS.**

| grupa                         | N   | Średnia | SD      | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min  | maks   | Q25   | mediana | Q75    |
|-------------------------------|-----|---------|---------|------------------|------------------|------|--------|-------|---------|--------|
| podtyp o początku uogólnionym | 28  | 109,87  | 103,659 | 69,68            | 150,06           | 0,19 | 396,34 | 43,86 | 76,24   | 138,98 |
| podtyp skąpostawowy           | 249 | 7,20    | 14,494  | 5,39             | 9,01             | 0,03 | 112,10 | 0,30  | 1,01    | 6,21   |
| podtyp wielostawowy RF+       | 5   | 18,72   | 18,654  | -4,44            | 41,88            | 2,57 | 45,87  | 2,95  | 12,93   | 29,29  |
| podtyp wielostawowy RF-       | 79  | 19,72   | 34,065  | 12,09            | 27,35            | 0,05 | 168,69 | 1,21  | 5,88    | 18,80  |
| ERA                           | 23  | 19,26   | 37,508  | 3,04             | 35,48            | 0,15 | 130,00 | 0,80  | 2,95    | 10,96  |
| ŁZS                           | 16  | 24,08   | 44,381  | 0,43             | 47,73            | 0,19 | 151,11 | 0,90  | 4,26    | 15,40  |
| razem                         | 400 | 18,37   | 43,667  | 14,08            | 22,66            | 0,03 | 396,34 | 0,45  | 2,17    | 15,38  |

Ilustrację graficzną przedstawia rycina nr 6.



**Rycina 6. Średnie wartości CRP w badanych podtypach MIZS.**

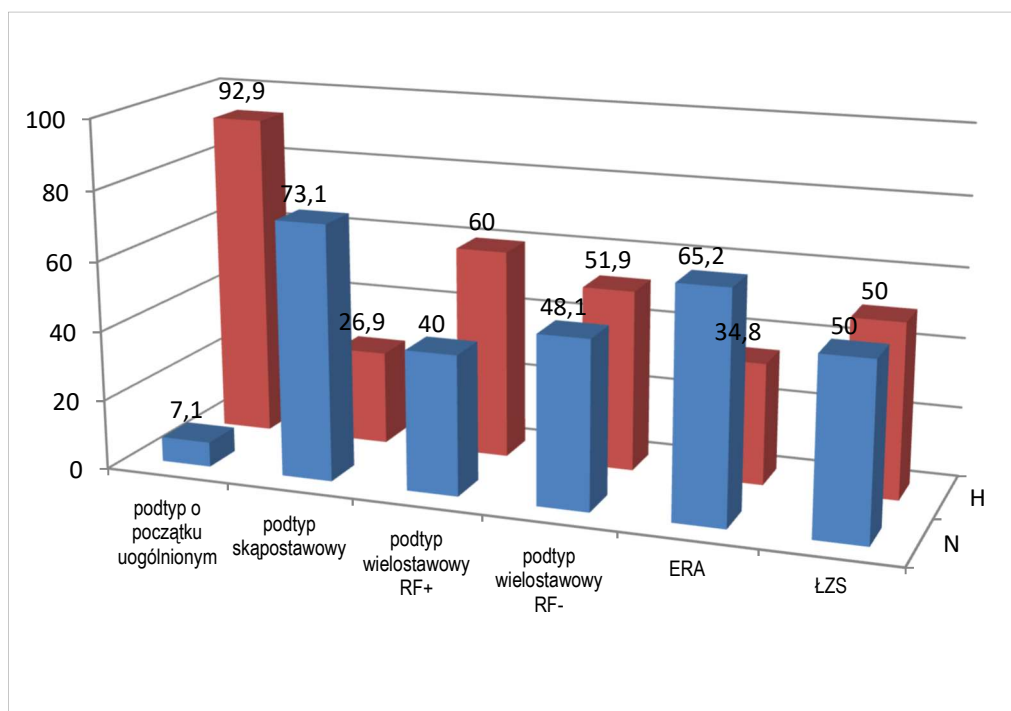
Wartości CRP mieściły się w zakresach od 0,03 mg/l do 396,34 mg/l. W surowicach pacjentów z podtypem układowym obserwowano wyższe stężenia CRP w porównaniu z innymi podtypami, szczególnie z podtypem skąpostawowym, w którym wartości CRP były najniższymi spośród oznaczanych. Średnio najwyższy wynik w podtypie o początku uogólnionym to 109,87mg/l, najniższy w podtypie skąpostawowym 7,28mg/l. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 273% wartości średniej, co świadczy o ogromnym zróżnicowaniu wyników.

**Tabela XVI. Wyniki CRP pacjentów z MIZS.**

|       | N      |      | H      |      |
|-------|--------|------|--------|------|
|       | liczba | %    | liczba | %    |
| Razem | 247    | 61,8 | 153    | 38,3 |

N - norm, wynik w zakresie wartości referencyjnych, H - high, stężenie powyżej zakresu wartości referencyjnych





N - norm, wynik w zakresie wartości referencyjnych, H - high, stężenie powyżej zakresu wartości referencyjnych

**Rycina 7. Rozkład procentowy wyników CRP w badanych podtypach MIZS.**

Spośród 400 pacjentów, 247 uzyskało wynik CRP w zakresach wartości referencyjnych, co stanowi (61,8%). Najczęściej byli to pacjenci z podtypem skąpostawowym (73,1%), w 65,5% badani z ERA i w 50% chorzy z ŁZS. W przypadku pacjentów z MIZS o początku uogólnionym tylko 2 osoby uzyskały prawidłowy wynik CRP, pozostałe 92,9% badanych tej grupy, miało znacznie podwyższone wyniki tego markera zapalnego.

**Tabela XVII. Różnice w wynikach CRP pomiędzy badanymi podtypami MIZS.**

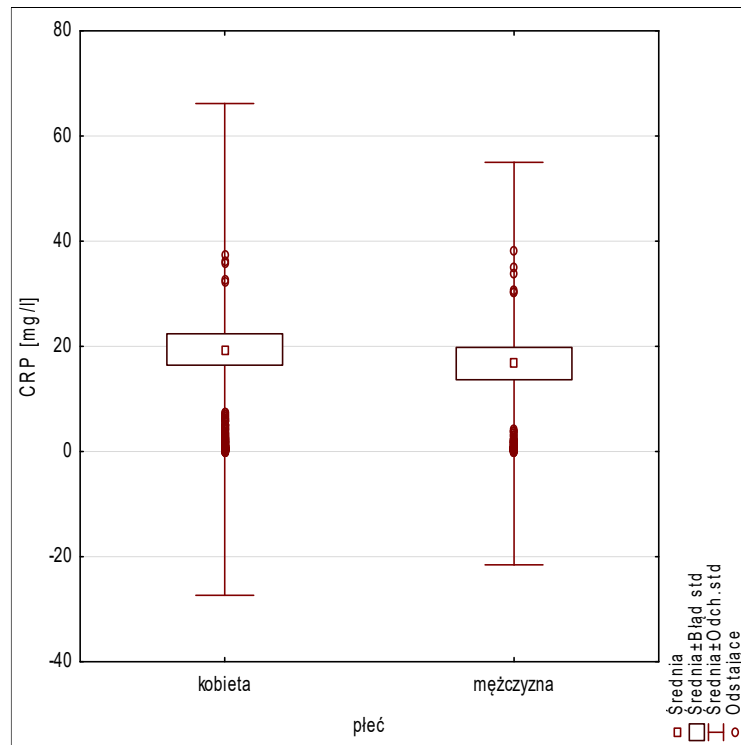
| pozycja   | df         | H=     | p     |
|-----------|------------|--------|-------|
| wynik CRP | (5, N=400) | 74,470 | 0,000 |

Wyższe wyniki obserwowano w podtypie o początku uogólnionym, w porównaniu z pozostałymi podtypami MIZS, z wyjątkiem wielostawowego sero-dodatniego. Różnice te były istotne statystycznie ( $p=0,000$ ).

**Tabela XVIII. Wartości CRP w grupach płci.**

| płeć      | N   | Średnia | SD     | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min  | maks   | Q25  | mediana | Q75   |
|-----------|-----|---------|--------|------------------|------------------|------|--------|------|---------|-------|
| kobieta   | 246 | 19,40   | 46,770 | 13,53            | 25,28            | 0,05 | 396,34 | 0,52 | 2,53    | 16,52 |
| mężczyzna | 154 | 16,72   | 38,281 | 10,63            | 22,82            | 0,03 | 294,50 | 0,36 | 1,56    | 12,22 |

Ilustrację graficzną przedstawia rycina nr 8.



**Rycina 8. Średnie wartości CRP w zależności od płci.**

Analizując wyniki CRP w grupach płci, stwierdzono wyższy średni wynik tego markera diagnostycznego w grupie kobiet (19,4 mg/l), w porównaniu z grupą mężczyzn (16,72 mg/l). Jednak nie były to różnice istotne statystycznie.

**Tabela XIX. Wyniki stężenia CRP w grupach płci.**

| płeć  | kobieta |       | mężczyzna |       |
|-------|---------|-------|-----------|-------|
| wynik | liczba  | %     | Liczba    | %     |
| N     | 147     | 59,8  | 100       | 64,9  |
| H     | 99      | 40,2  | 54        | 35,1  |
| Razem | 246     | 100,0 | 154       | 100,0 |

N - norm, wynik w zakresie wartości referencyjnych, H - high, stężenie powyżej zakresu wartości referencyjnych

U 100 na 154 mężczyzn (64,9%) poziom białka C-reaktywnego mieścił się w zakresach wartości referencyjnych, w grupie kobiet również ponad połowa z nich (59,8%) uzyskała prawidłowe wyniki CRP.

**Tabela XX. Różnice w wynikach CRP w zależności od płci.**

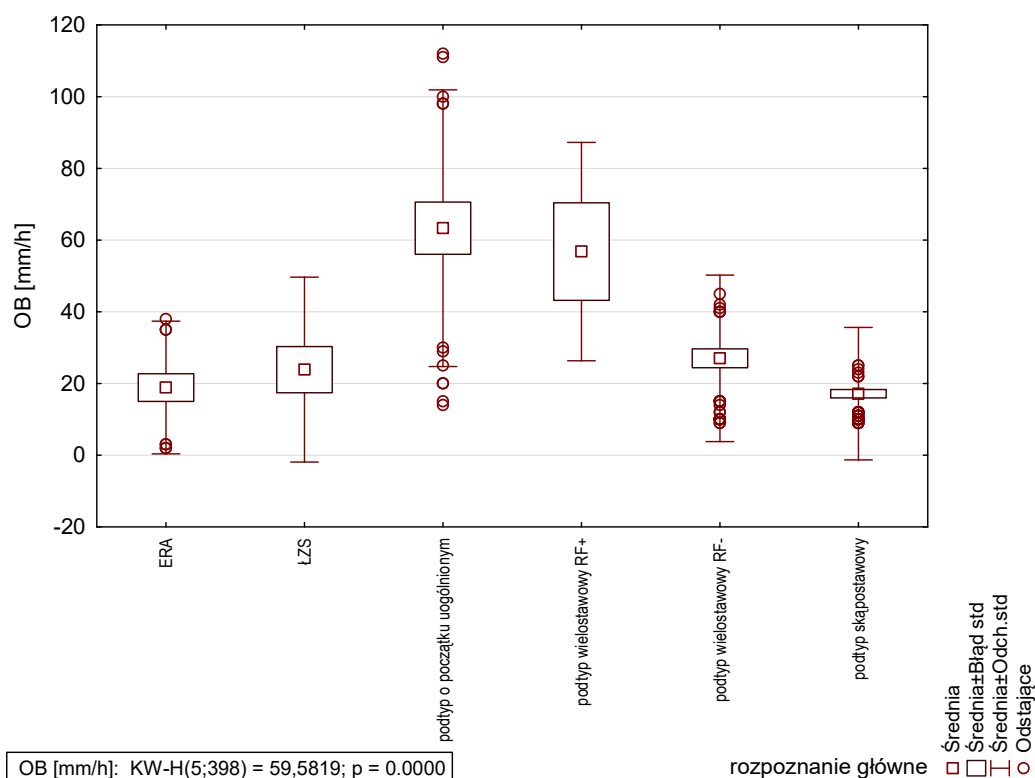
| pozycja      | Sum. rang<br>mężczyzna | Sum. rang<br>kobieta | U       | Z      | poziom<br>p | Z<br>popraw. | poziom<br>p | N ważn.<br>mężczyzna | N ważn.<br>kobieta |
|--------------|------------------------|----------------------|---------|--------|-------------|--------------|-------------|----------------------|--------------------|
| wynik<br>CRP | 29232,0                | 50968,0              | 17297,0 | -1,462 | 0,144       | -1,462       | 0,144       | 154                  | 246                |

Zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn występowały zróżnicowane wyniki CRP, zarówno podwyższone jak i mieszczące się w zakresach wartości referencyjnych. Zgodnie z danymi tabeli nr XX, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących wyników stężeń CRP pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Badanie OB wykonano u 398 pacjentów. U dwóch pacjentów odnotowano skrzep w badanej próbce. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 107% wartości średniej, która wynosiła 23,21mm/h. Świadczy to o bardzo dużym zróżnicowaniu wyników, ale mniejszym niż w przypadku CRP.

**Tabela XXI. Wartości OB w badanych podtypach MIZS.**

| Grupa                               | N   | Średnia | SD     | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min  | maks  | Q25  | mediana | Q75  |
|-------------------------------------|-----|---------|--------|------------------|------------------|------|-------|------|---------|------|
| podtyp o<br>początku<br>uogólnionym | 28  | 63,32   | 38,591 | 48,36            | 78,29            | 2,0  | 135,0 | 27,0 | 65,5    | 98,0 |
| podtyp<br>skąpostawowy              | 248 | 17,17   | 18,457 | 14,86            | 19,48            | 1,0  | 95,0  | 5,0  | 10,0    | 20,0 |
| podtyp<br>wielostawowy<br>RF+       | 5   | 56,80   | 30,442 | 19,00            | 94,60            | 25,0 | 101,0 | 40,0 | 44,0    | 74,0 |
| podtyp<br>wielostawowy<br>RF-       | 78  | 27,03   | 23,221 | 21,79            | 32,26            | 2,0  | 90,0  | 10,0 | 20,0    | 40,0 |
| ERA                                 | 23  | 18,87   | 18,501 | 10,87            | 26,87            | 2,0  | 60,0  | 5,0  | 10,0    | 35,0 |
| ŁZS                                 | 16  | 23,88   | 25,786 | 10,13            | 37,62            | 3,0  | 90,0  | 7,0  | 11,0    | 35,5 |
| Razem                               | 398 | 23,21   | 25,014 | 20,75            | 25,68            | 1,0  | 135,0 | 6,0  | 13,0    | 31,0 |

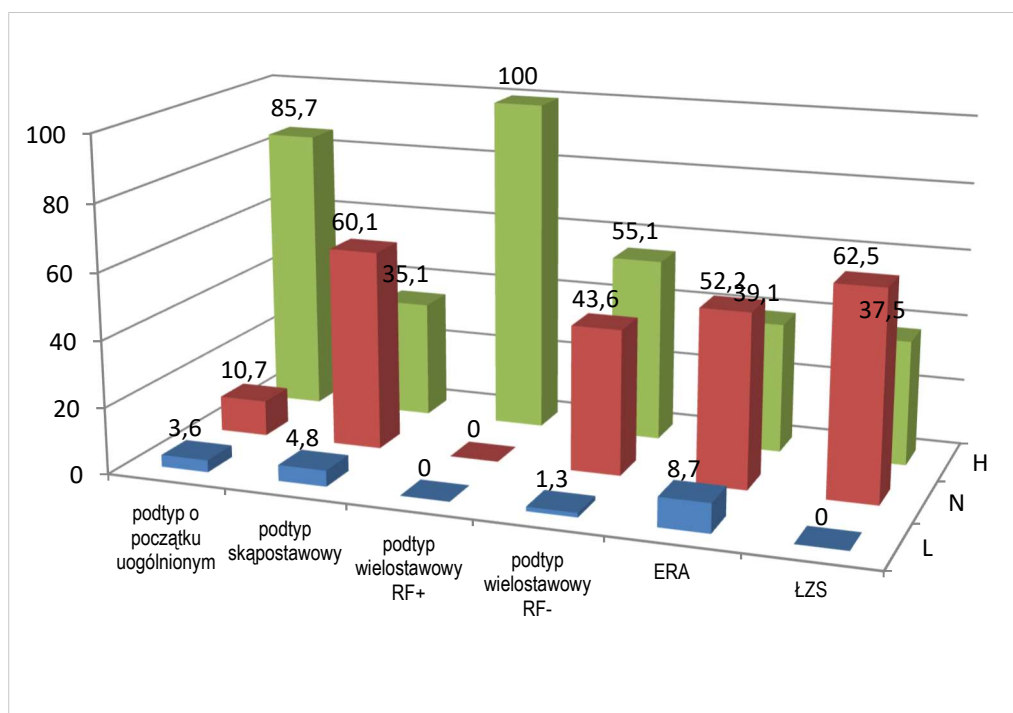


**Rycina 9. Średnie wartości OB w badanych podtypach MIZS.**

Podobnie jak przy badaniu CRP, wyższe wyniki OB zaobserwowano w grupie chorych z podtypem układowym, w porównaniu z pozostałymi pacjentami z MIZS. Średni wynik OB w tym podtypie wynosił 63,32mm/h, a najwyższy 135 mm/h. Nieco niższe, wyniki OB odnotowano u pacjentów z MIZS wielostawowym sero-dodatnim, ze średnim pomiarem 56,8mm/h. W tej grupie badanej, wartości OB mieściły się w zakresach od 25 mm/h do 101 mm/h. Najniższe wyniki odnotowano u dzieci z podtypem skąpostawowym MIZS, ze średnią wyniku 17,17mm/h. Wyniki minimalne jak i maksymalne były mocno zróżnicowane w poszczególnych grupach, najniższy odnotowany w podtypie skąpostawowym (1mm/h), najwyższy u pacjenta z podtypem o początku uogólnionym (135mm/h).

**Tabela XXII. Wyniki OB w badanych podtypach MIZS.**

| wynik | L      |     | N      |      | H      |      |
|-------|--------|-----|--------|------|--------|------|
|       | liczba | %   | liczba | %    | liczba | %    |
| Razem | 16     | 4,0 | 208    | 52,3 | 174    | 43,7 |



N - norm, wynik w zakresie wartości referencyjnych, L - low, wynik poniżej zakresu wartości referencyjnych, H - high, stężenie powyżej zakresu wartości referencyjnych

**Rycina 10. Rozkład procentowy wyników OB w badanych podtypach MIZS.**

Spośród wszystkich badanych, 208 pacjentów (52,3%) uzyskało wynik OB w normie, 16 osób (4%) poniżej zakresu referencyjnego, pozostali (43,7%) mieli podwyższone wartości tego parametru laboratoryjnego. Najwyższy odsetek wyników mieszczących się poza górną wartością zakresu referencyjnego, odnotowano w MIZS o początku uogólnionym (85,7%) i u wszystkich pacjentów reprezentujących podtyp wielostawowy sero-dodatni. W podtypie skąpostawowym 149 pacjentów (60,1%) miało prawidłowy wynik OB, natomiast u 35,1% obserwowano wartości OB powyżej zakresu referencyjnego.

**Tabela XXIII. Różnice w wynikach OB pomiędzy badanymi podtypami MIZS.**

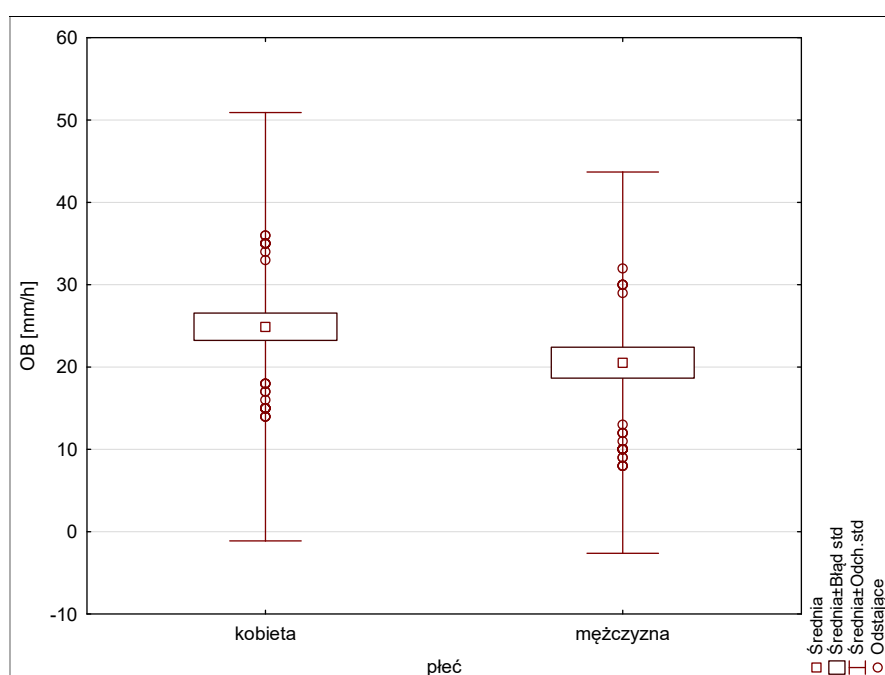
| pozycja  | df         | H=     | p     |
|----------|------------|--------|-------|
| wynik OB | (5, N=398) | 59,582 | 0,000 |

Analiza statystyczna wykazała istotne różnice w wynikach OB u pacjentów badanych podtypów MIZS. W podtypie o początku uogólnionym zaobserwowano istotnie wyższe wyniki OB, niż w pozostałych podtypach. Jest to zgodne z analizą dotyczącą różnic wyników stężeń CRP w poszczególnych podtypach MIZS. Oba markery zapalne były istotnie wyższe

u pacjentów z podtypem o początku układowym, w porównaniu z pozostałymi grupami chorych. W podtypie skąpostawowym wykazano natomiast najniższe średnie wartości obu parametrów.

**Tabela XXIV. Wartości OB w grupach płci.**

| Płeć      | N   | Średnia | SD     | Ufność -95,0% | Ufność +95,0% | min | maks  | Q25 | mediana | Q75  |
|-----------|-----|---------|--------|---------------|---------------|-----|-------|-----|---------|------|
| kobieta   | 245 | 24,89   | 26,014 | 21,62         | 28,16         | 1,0 | 135,0 | 8,0 | 15,0    | 34,0 |
| mężczyzna | 153 | 20,53   | 23,154 | 16,83         | 24,23         | 2,0 | 112,0 | 5,0 | 10,0    | 30,0 |



**Rycina 11. Średnie wartości OB w zależności od płci.**

Analizując wyniki OB w grupach płci, stwierdzono wyższy średni wynik w grupie kobiet (24,89mm/h), przy wyniku mężczyzn na poziomie (20,53mm/h).

**Tabela XXV. Wyniki OB w grupach płci.**

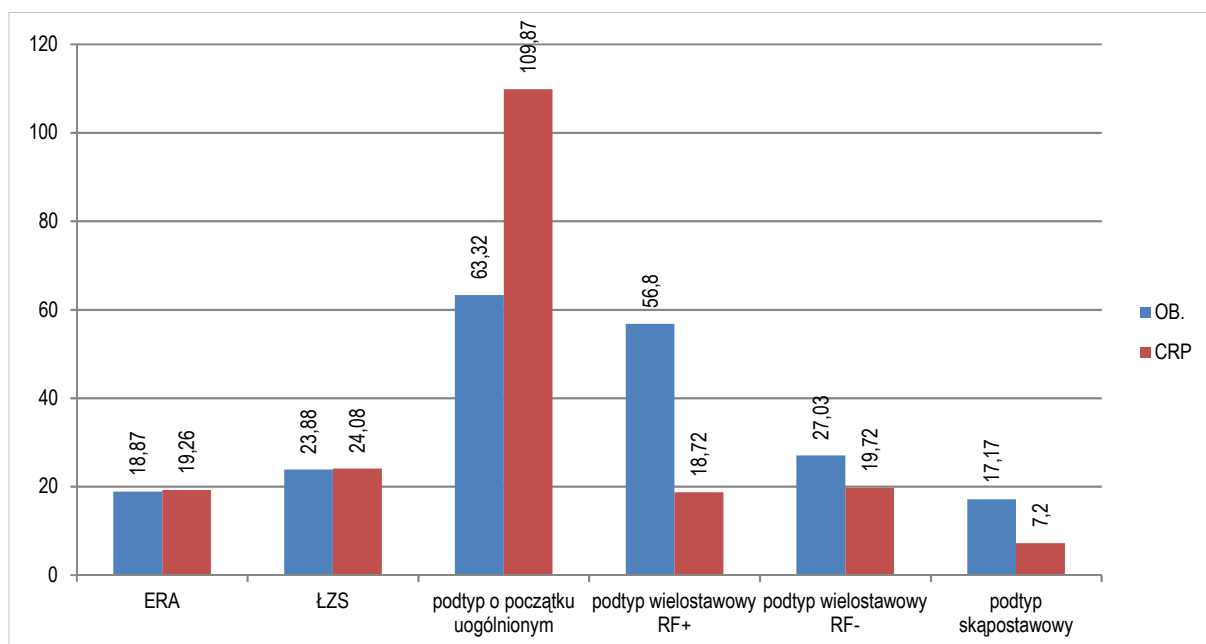
| płeć  | kobieta |       | Mężczyzna |       |
|-------|---------|-------|-----------|-------|
| wynik | liczba  | %     | liczba    | %     |
| L     | 6       | 2,4   | 10        | 6,5   |
| N     | 124     | 50,6  | 84        | 54,9  |
| H     | 115     | 46,9  | 59        | 38,6  |
| Razem | 245     | 100,0 | 153       | 100,0 |

Wyższy wskaźnik wyników OB w normie odnotowano w grupie mężczyzn (54,9%), u kobiet wskaźnik ten wynosił 50,6%. Z kolei u 46,9% pacjentek wynik OB lokował się powyżej zakresu referencyjnego. Podwyższone wartości OB w grupie mężczyzn stanowiły 38,6%.

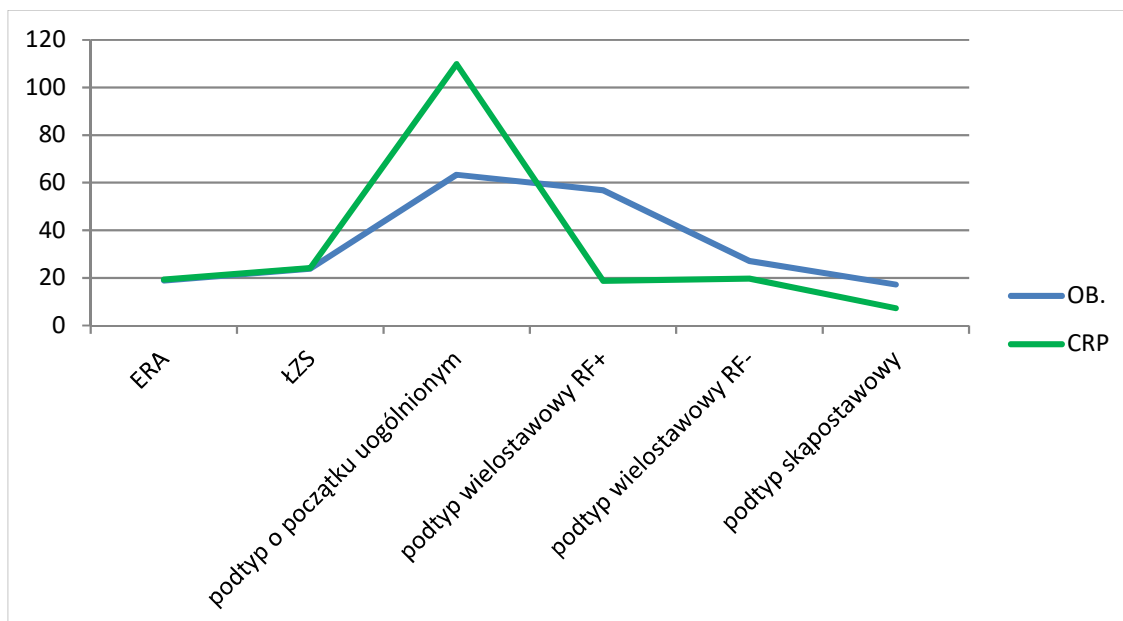
**Tabela XXVI. Różnice w wynikach OB w zależności od płci.**

| pozycja  | Sum. rang mężczyzn | Sum. rang kobieta | U       | Z      | pozio m p | Z popraw. | pozio m p | N ważn. mężczyzn | N ważn. kobiet |
|----------|--------------------|-------------------|---------|--------|-----------|-----------|-----------|------------------|----------------|
| wynik OB | 27325,0            | 52076,0           | 15544,0 | -2,865 | 0,004     | -2,868    | 0,004     | 153              | 245            |

Wyższe wartości OB częściej stwierdzano u kobiet niż mężczyzn. Analiza statystyczna wykazała istotne różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami dotyczące wyników OB ( $p < 0,05$ ).



**Rycina 12. Średnie wyniki stężenia CRP i OB w badanych podtypach MIZS.**



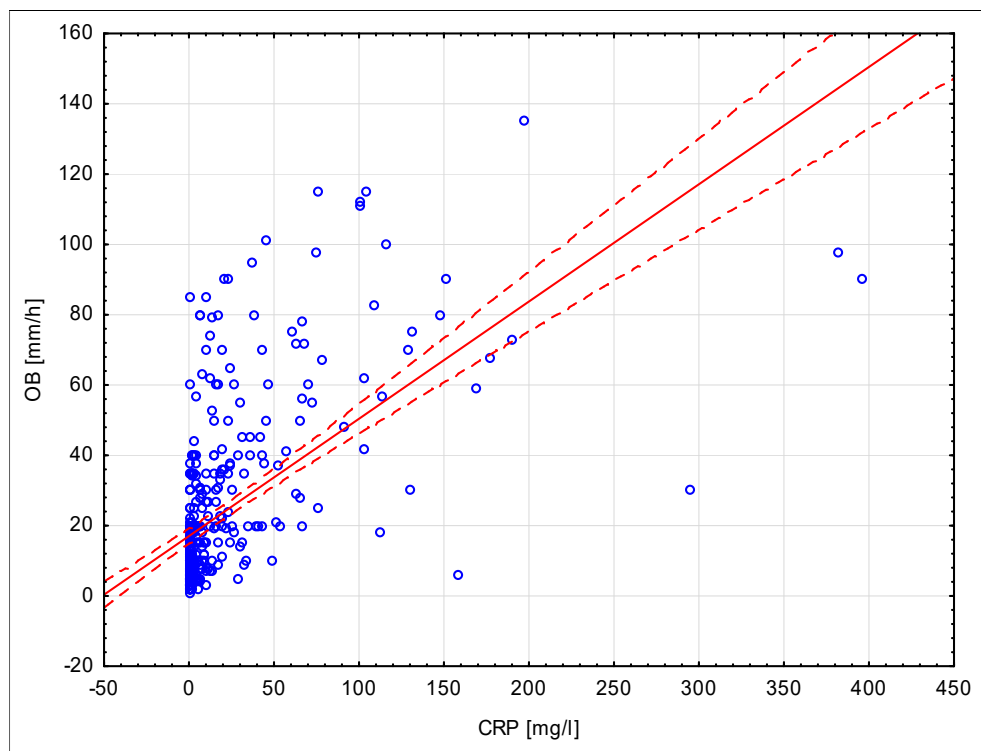
**Rycina 13. Poziom markerów zapalnych w badanych podtypach MIZS.**

**Tabela XXVII. Korelacje wyników CRP względem OB u badanych pacjentów z MIZS.**

| CRP      | N      |       | H      |       |
|----------|--------|-------|--------|-------|
| Wynik OB | liczba | %     | liczba | %     |
| L        | 15     | 6,1   | 1      | 0,7   |
| N        | 174    | 71,0  | 34     | 22,2  |
| H        | 56     | 22,9  | 118    | 77,1  |
| Razem    | 245    | 100,0 | 153    | 100,0 |

Spośród 400 badanych, ponad 70% miało zgodne wyniki CRP i OB, tzn. oba podwyższone (77,1%) lub oba w normie (71%). Niezgodność w postaci podwyższonego OB przy prawidłowym CRP stwierdzono w 22,9% przypadkach, natomiast sytuację odwrotną tzn. podwyższone CRP przy prawidłowym OB odnotowano w 22,2 %. Podwyższone CRP przy obniżonym OB zaobserwowano tylko u jednego pacjenta (0,7%).



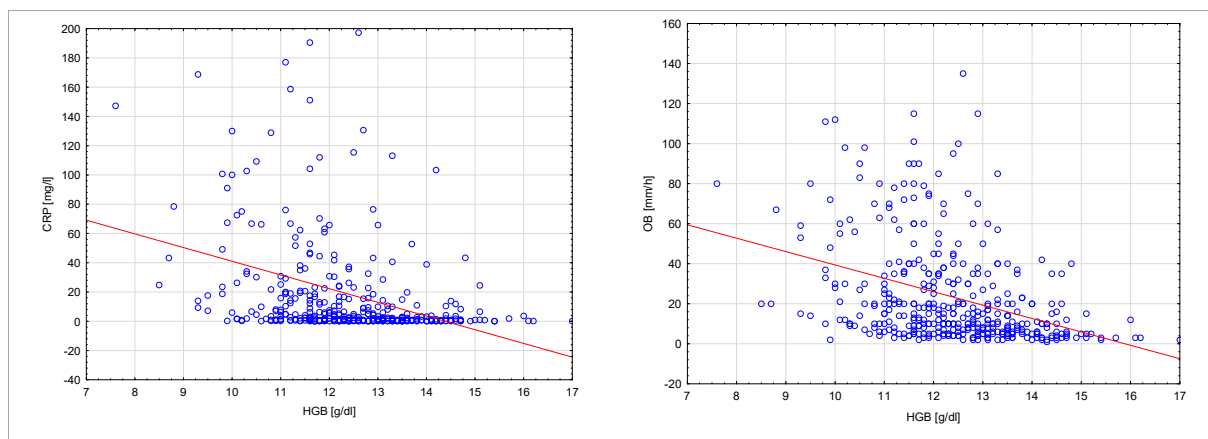


( $p=0,528$ )

**Rycina 14. Dynamika stężeń CRP i wartości OB u badanych pacjentów z MIZS.**

**Tabela XXVIII. Korelacje między poziomem CRP i OB a stężeniem HGB u badanych pacjentów z MIZS.**

|     | HGB |        |
|-----|-----|--------|
| OB  | P   | -0,253 |
| CRP | P   | -0,302 |

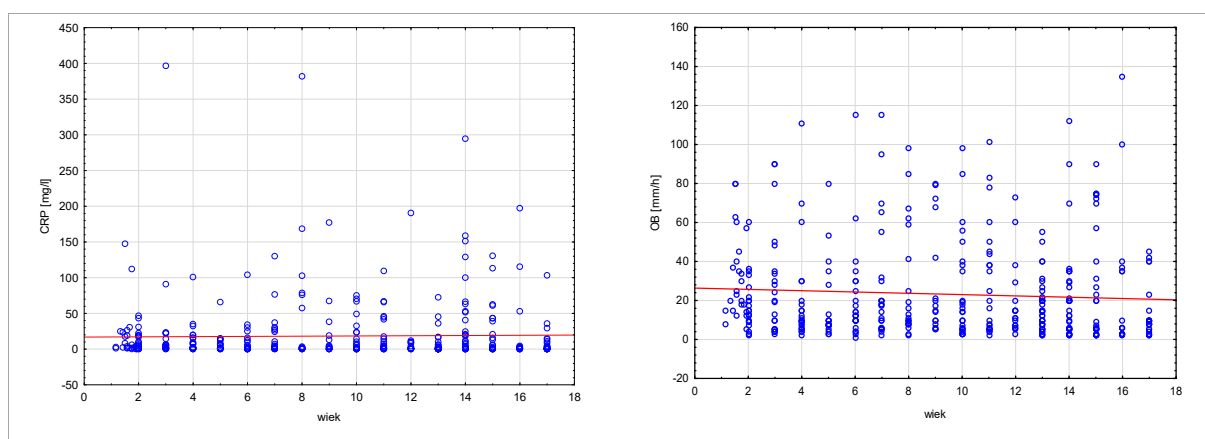


**Rycina 15. Korelacje wyników CRP i OB z wynikami stężenia HGB pacjentów z MIZS.**

Zarówno w przypadku CRP, jak i OB, obserwuje się ujemne korelacje ze stężeniem hemoglobiny u badanych pacjentów, wyrażone spadkiem stężenia HGB przy wzrastających poziomach markerów zapalnych. Silniejsza korelacja ( $p = -0,253$ ) dotyczy jednak OB.

**Tabela XXIX. Korelacje między poziomem CRP, OB a wiekiem badanych pacjentów z MIZS.**

| parametr   | N   | R      | t(N-2) | p     |
|------------|-----|--------|--------|-------|
| OB [mm/h]  | 398 | -0,139 | -2,799 | 0,005 |
| CRP [mg/l] | 400 | -0,117 | -2,346 | 0,019 |



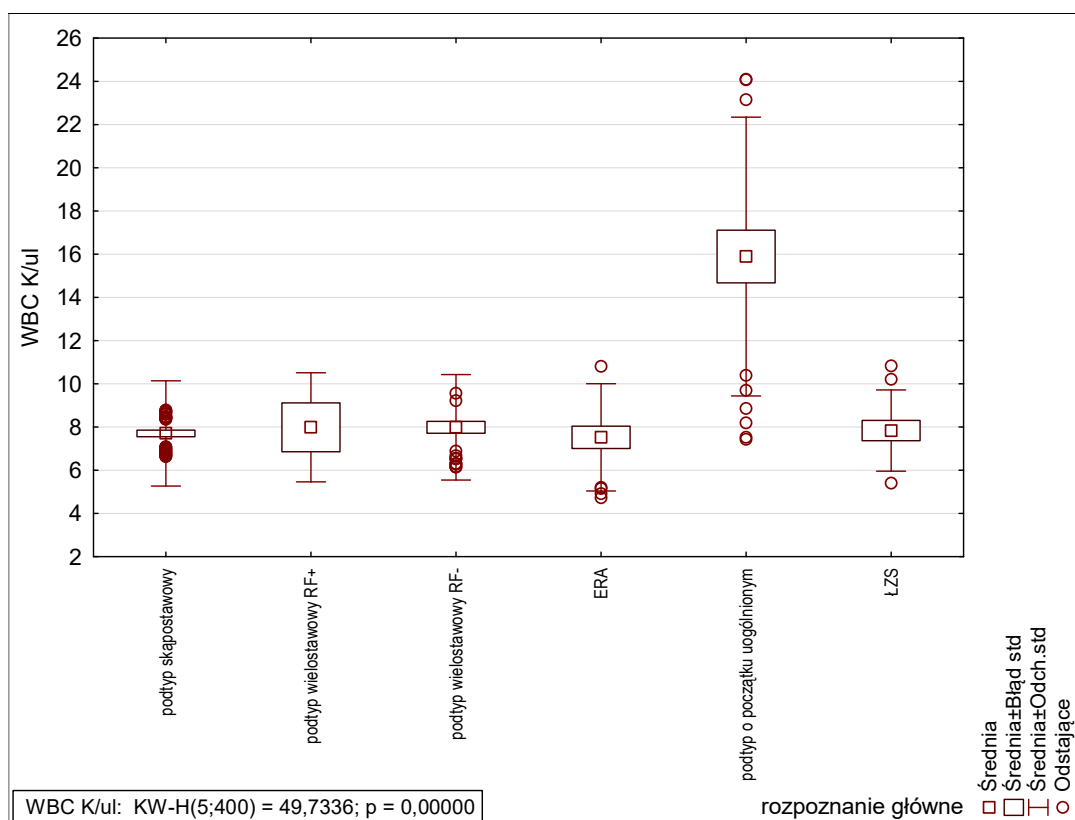
**Rycina 16. Korelacje CRP i OB względem wieku badanych pacjentów z MIZS.**

Dane tabeli XXIX potwierdzają fakt, iż OB jest parametrem laboratoryjnym, w większym stopniu zależnym od wieku pacjentów niż CRP ( $p 0,005;0,019$ )

Analiza morfologii krwi dotyczyła wybranych parametrów: liczby krwinek białych (WBC), poziomu hemoglobiny (HGB), liczby płytek krwi (PLT).

**Tabela XXX. Wartości WBC w badanych podtypach MIZS.**

| Grupa                               | N   | Średnia | SD    | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min  | maks  | Q25       | mediana | Q75   |
|-------------------------------------|-----|---------|-------|------------------|------------------|------|-------|-----------|---------|-------|
| podtyp<br>o początku<br>uogólnionym | 28  | 15,89   | 6,453 | 13,39            | 18,39            | 5,74 | 28,30 | 10,9<br>2 | 15,13   | 19,42 |
| podtyp<br>skąpostawowy              | 249 | 7,70    | 2,436 | 7,40             | 8,01             | 2,84 | 15,90 | 5,90      | 7,30    | 9,02  |
| podtyp<br>wielostawowy<br>RF+       | 5   | 7,99    | 2,527 | 4,85             | 11,13            | 4,79 | 11,25 | 7,08      | 7,09    | 9,73  |
| podtyp<br>wielostawowy<br>RF-       | 79  | 7,99    | 2,442 | 7,44             | 8,54             | 3,58 | 14,47 | 6,16      | 7,76    | 9,56  |
| ERA                                 | 23  | 7,53    | 2,483 | 6,45             | 8,60             | 4,73 | 16,07 | 5,70      | 7,70    | 8,58  |
| ŁZS                                 | 16  | 7,84    | 1,880 | 6,83             | 8,84             | 3,17 | 10,83 | 6,93      | 7,91    | 9,17  |
| Razem                               | 400 | 8,33    | 3,541 | 7,98             | 8,68             | 2,84 | 28,30 | 6,06      | 7,61    | 9,54  |



**Rycina 17. Średnie wartości WBC w badanych podtypach MIZS.**

Najwyższą leukocytozę odnotowano u pacjentów z podtypem o początku uogólnionym. Wartości WBC mieściły się w tej grupie badanej w zakresie 5,74 – 28,3 K/ul, średnia wartość wynosiła 15,89 K/ul. W pozostałych podtypach MIZS średnia wartość WBC kształtowała się na niższych, ale zbliżonych do siebie poziomach: 7,99 K/ul dla podtypu wielostawowego RF+ i RF -, 7,70 K/ul dla podtypu skąpostawowego, 7,84 K/ul dla ŁZS, 7,53 K/ul dla ERA. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 42% wartości średniej (8,33K/ul), co wskazuje na znaczne zróżnicowanie wyników.

**Tabela XXXI. Wyniki WBC w badanych podtypach MIZS.**

| wynik                         | L      |     | N      |       | H      |      |
|-------------------------------|--------|-----|--------|-------|--------|------|
| grupa                         | liczba | %   | liczba | %     | liczba | %    |
| podtyp o początku uogólnionym | 0      | 0,0 | 17     | 60,7  | 11     | 39,3 |
| podtyp skąpostawowy           | 14     | 5,6 | 233    | 93,6  | 2      | 0,8  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 0      | 0,0 | 5      | 100,0 | 0      | 0,0  |
| podtyp wielostawowy RF-       | 3      | 3,8 | 76     | 96,2  | 0      | 0,0  |
| ERA                           | 0      | 0,0 | 23     | 100,0 | 0      | 0,0  |
| ŁZS                           | 1      | 6,3 | 15     | 93,8  | 0      | 0,0  |
| Razem                         | 18     | 4,5 | 369    | 92,3  | 13     | 3,3  |

Najwięcej badanych pacjentów uzyskało wynik WBC w zakresie wartości referencyjnych (92,3%), w tym wszyscy pacjenci z ERA i postacią wielostawową sero-dodatnią. Obniżony poziom leukocytów wykazało łącznie 18 badanych, co stanowi 4,5%, natomiast poziom powyżej zakresu referencyjnego odnotowano u 13 pacjentów (3,3%), w tym 11 chorych z MIZS o początku uogólnionym i 2 z podtypem skąpostawowym.

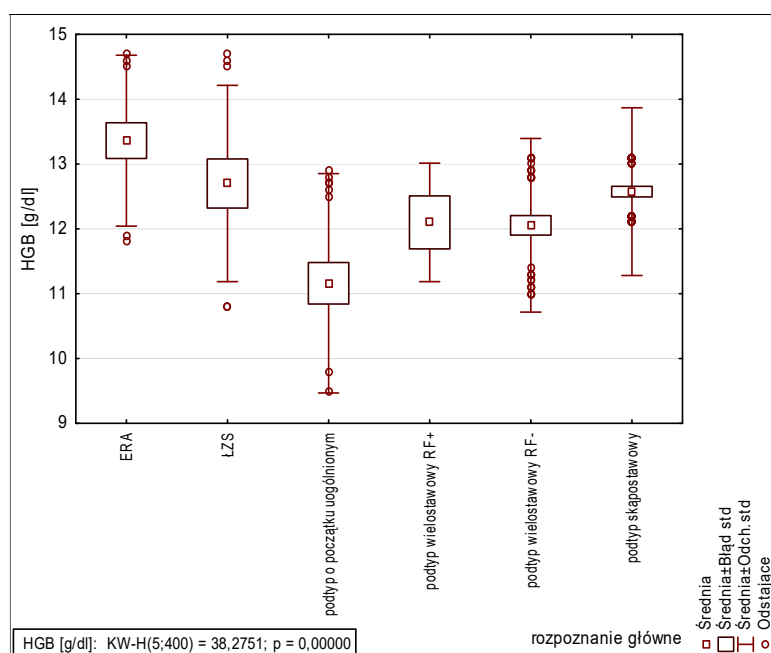
**Tabela XXXII. Różnice w wynikach WBC pomiędzy badanymi podtypami MIZS.**

| df         | H=     | p     |
|------------|--------|-------|
| (5, N=400) | 49,734 | 0,000 |

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej, metodą wielokrotnych porównań wyników WBC, stwierdzono istotnie wyższe wartości leukocytów u pacjentów z MIZS o początku uogólnionym, w porównaniu z pacjentami pozostałych podtypów MIZS.

**Tabela XXXIII. Wartości HGB w badanych podtypach MIZS.**

| Grupa                         | N   | Średnia | SD    | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min   | maks  | Q25   | mediana | Q75   |
|-------------------------------|-----|---------|-------|------------------|------------------|-------|-------|-------|---------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 28  | 11,16   | 1,691 | 10,50            | 11,82            | 7,60  | 15,10 | 10,05 | 11,10   | 12,55 |
| podtyp skąpostawowy           | 249 | 12,57   | 1,294 | 12,41            | 12,74            | 8,80  | 17,10 | 11,70 | 12,40   | 13,40 |
| podtyp wielostawowy RF+       | 5   | 12,10   | 0,914 | 10,97            | 13,23            | 11,10 | 13,50 | 11,60 | 11,90   | 12,40 |
| podtyp wielostawowy RF-       | 79  | 12,05   | 1,339 | 11,75            | 12,35            | 9,30  | 16,00 | 11,20 | 11,90   | 12,90 |
| ERA                           | 23  | 13,36   | 1,318 | 12,79            | 13,93            | 10,00 | 16,10 | 12,90 | 13,50   | 14,20 |
| ŁZS                           | 16  | 12,70   | 1,513 | 11,89            | 13,51            | 9,90  | 14,70 | 11,50 | 12,90   | 14,15 |
| Razem                         | 400 | 12,42   | 1,408 | 12,28            | 12,56            | 7,60  | 17,10 | 11,60 | 12,40   | 13,30 |

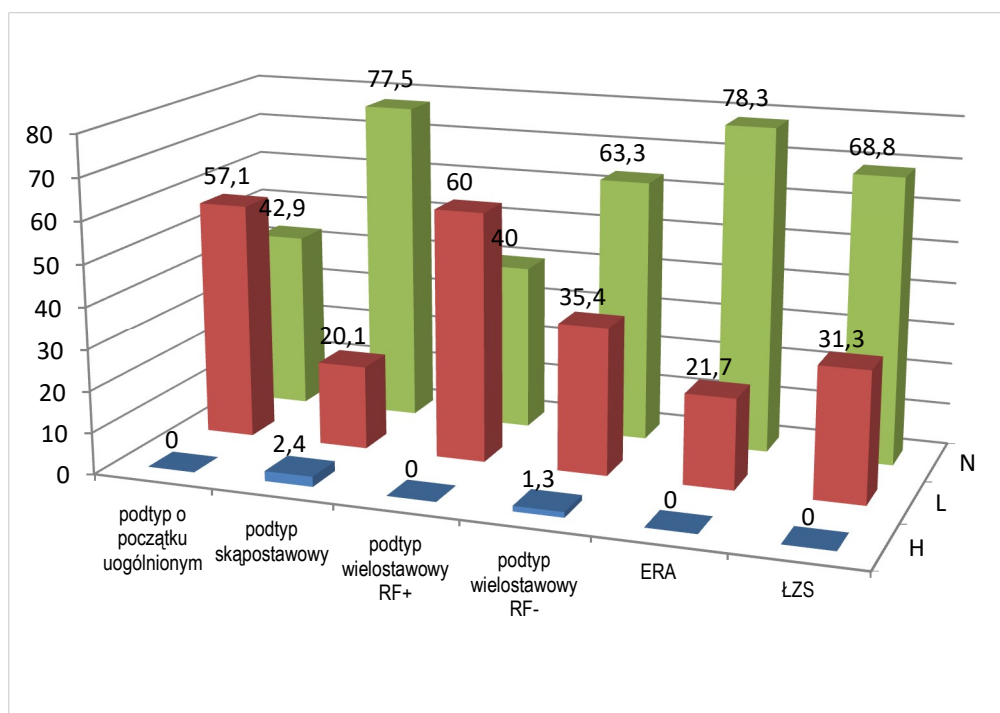


**Rycina 18. Średnie wartości HGB w badanych podtypach MIZS.**

Średnia wartość stężenia HGB wśród wszystkich badanych wyniosła 12,42 g/dl. Odchylenie standardowe stanowiło ponad 11% wartości średniej, co świadczy o nieznacznym zróżnicowaniu wyników. Obniżone poziomy hemoglobiny wykazywali głównie pacjenci z postacią o początku uogólnionym, z najniższym stężeniem HGB 7,6 g/dl. Średnio najwyższy wynik stężenia HGB odnotowano w podtypie ERA - 13,36 g/dl, ŁZS – 12,7 g/dl i skąpostawowym – 12,57 g/dl, natomiast najniższy w MIZS o początku uogólnionym – 7,6 g/dl.

**Tabela XXXIV. Wyniki HGB w badanych podtypach MIZS.**

| wynik  | L      |      | N      |      | H      |     |
|--------|--------|------|--------|------|--------|-----|
|        | liczba | %    | liczba | %    | liczba | %   |
| Razem: | 107    | 26,8 | 286    | 71,5 | 7      | 1,8 |



N - norm, wynik w zakresie wartości referencyjnych, L - low, wynik poniżej zakresu wartości referencyjnych  
H - high, stężenie powyżej zakresu wartości referencyjnych

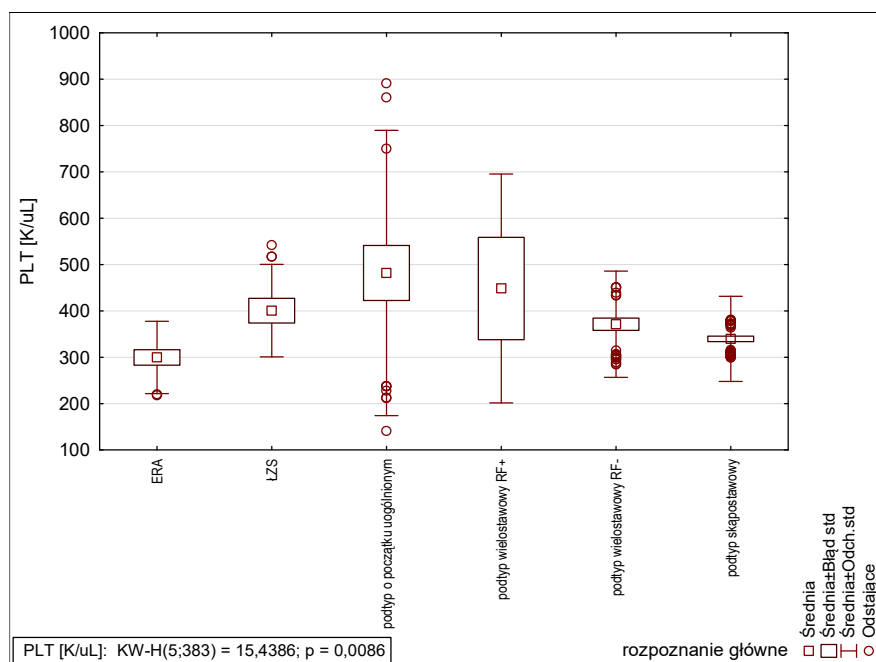
**Rycina 19. Rozkład procentowy wyników HGB w badanych podtypach MIZS.**

Spośród wszystkich badanych, 71,5% miało prawidłowy wynik stężenia hemoglobiny. Najwyższy wskaźnik wyników w normie odnotowano w grupie pacjentów z podtypem ERA (78,3%), następnie skąpostawowym (77,5%) i ŁZS (71,4%), najniższy natomiast u chorych z MIZS wielostawowym RF dodatnim (40%). Niedokrwistość najczęściej dotyczyła pacjentów

z MIZS wielostawowym sero-dodatnim (60%) i chorych z postacią o początku uogólnionym (57,1%).

**Tabela XXXV. Wartości PLT w badanych podtypach MIZS.**

| Grupa                         | N   | Średnia | SD      | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min   | maks   | Q25   | media<br>na | Q75   |
|-------------------------------|-----|---------|---------|------------------|------------------|-------|--------|-------|-------------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 28  | 476,68  | 303,361 | 359,05           | 594,31           | 141,0 | 1524,0 | 242,5 | 349,0       | 620,5 |
| podtyp skąpostawowy           | 249 | 337,27  | 92,804  | 325,69           | 348,86           | 140,0 | 664,0  | 271,0 | 326,0       | 393,0 |
| podtyp wielostawowy RF+       | 5   | 448,40  | 246,921 | 141,81           | 754,99           | 242,0 | 845,0  | 285,0 | 343,0       | 527,0 |
| podtyp wielostawowy RF-       | 79  | 374,52  | 121,747 | 347,25           | 401,79           | 177,0 | 690,0  | 286,0 | 352,0       | 451,0 |
| ERA                           | 23  | 309,17  | 88,944  | 270,71           | 347,64           | 152,0 | 520,0  | 244,0 | 297,0       | 344,0 |
| ŁZS                           | 16  | 389,25  | 97,981  | 337,04           | 441,46           | 178,0 | 542,0  | 317,0 | 379,0       | 469,5 |
| Razem                         | 400 | 356,24  | 132,185 | 343,25           | 369,23           | 140,0 | 1524,0 | 271,0 | 335,0       | 407,5 |



**Rycina 20. Średnie wartości PLT w badanych podtypach MIZS.**

Odchylenie standardowe stanowiło ponad 37% wartości średniej PLT, która wynosiła 356,24 K/ul, świadczy to o znacznym zróżnicowaniu wyników, od wartości 140,0 K/ul do 1524,0 K/ul. Największy poziom trombocytów występował u pacjentów z podtypem układowym i wielostawowym sero-dodatnim, ze średnimi wartościami: 476,68 K/ul i 448,4 K/ul, przekraczającymi zakresy wartości referencyjnych.

**Tabela XXXVI. Wyniki PLT w badanych podtypach MIZS.**

| wynik                         | N      |      | H      |      |
|-------------------------------|--------|------|--------|------|
|                               | liczba | %    | liczba | %    |
| grupa                         |        |      |        |      |
| podtyp o początku uogólnionym | 17     | 60,7 | 11     | 39,3 |
| podtyp skąpostawowy           | 197    | 79,1 | 52     | 20,9 |
| podtyp wielostawowy RF+       | 3      | 60,0 | 2      | 40,0 |
| podtyp wielostawowy RF-       | 51     | 64,6 | 28     | 35,4 |
| ERA                           | 21     | 91,3 | 2      | 8,7  |
| ŁZS                           | 9      | 56,3 | 7      | 43,8 |
| Razem                         | 298    | 74,5 | 102    | 25,5 |

Najwięcej badanych uzyskało wynik PLT w zakresie wartości referencyjnych (74,5%). Najwyższy wskaźnik prawidłowych wyników odnotowano w grupie ERA (91,3%), następnie w podtypie skąpostawowym (79,1%) i wielostawowym sero-ujemnym (64,6%). 7/16 pacjentów z ŁZS i 39,3% chorych z MIZS układowym, wykazała podwyższony poziom trombocytów w morfologii krwi.



## 2. Markery serologiczne

**Tabela XXXVII. Czynniki RF w badanych podtypach MIZS.**

| wynik                         | ujemny |       | dodatni |       | razem  |       |
|-------------------------------|--------|-------|---------|-------|--------|-------|
| grupa                         | liczba | %     | liczba  | %     | liczba | %     |
| podtyp o początku uogólnionym | 27     | 100,0 | 0       | 0,0   | 27     | 6,9   |
| podtyp skąpostawowy           | 238    | 97,9  | 5       | 2,1   | 243    | 62,3  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 0      | 0,0   | 5       | 100,0 | 5      | 1,3   |
| podtyp wielostawowy RF-       | 78     | 100,0 | 0       | 0,0   | 78     | 20,0  |
| ERA                           | 22     | 100,0 | 0       | 0,0   | 22     | 5,6   |
| ŁZS                           | 15     | 100,0 | 0       | 0,0   | 15     | 3,8   |
| Razem                         | 380    | 97,4  | 10      | 2,6   | 390    | 100,0 |

Na 390 pacjentów z MIZS, którym wykonano badanie czynnika RF, 97,8% uzyskało wynik ujemny. Tylko w 2,6% badanych surowic wykazano obecność czynnika reumatoidalnego. Sero-dodatni byli wszyscy pacjenci z MIZS wielostawowym RF- dodatnim i 5 pacjentów (2,1%) z postacią skąpostawową.

**Tabela XXXVIII. Różnice w wynikach RF pomiędzy badanymi podtypami MIZS.**

| df         | H=      | P     |
|------------|---------|-------|
| (5, N=390) | 193,489 | 0,000 |

U wszystkich badanych pacjentów z podtypem wielostawowym sero-dodatnim w surowicy wykryto czynnik RF i tylko u 2,1% pacjentów z podtypem skąpostawowym. Wykazano istotną statystycznie różnicę dotyczącą obecności czynnika RF pomiędzy podtypem wielostawowym sero-dodatnim, a pozostałymi podtypami MIZS.

**Tabela XXXIX. Czynniki RF w grupach płci.**

| płeć    | kobieta |       | mężczyzna |       |
|---------|---------|-------|-----------|-------|
| wynik   | liczba  | %     | liczba    | %     |
| ujemny  | 233     | 96,7  | 147       | 98,7  |
| dodatni | 8       | 3,3   | 2         | 1,3   |
| Razem   | 241     | 100,0 | 149       | 100,0 |

**Tabela XL. Różnice w wynikach RF w zależności od płci.**

| Sum. rang<br>mężczyzna | Sum. rang<br>kobieta | U       | Z      | poziom<br>p | Z<br>popraw. | poziom<br>p | N ważn.<br>mężczyzna | N ważn.<br>kobieta |
|------------------------|----------------------|---------|--------|-------------|--------------|-------------|----------------------|--------------------|
| 28774,5                | 47470,5              | 17599,5 | -0,328 | 0,743       | -1,197       | 0,231       | 149                  | 241                |

Nieznacznie wyższy wskaźnik dodatnich wyników RF odnotowano w grupie w grupie kobiet - 8 osób (3,3%), podczas gdy u mężczyzn wynosił on 1,3%. Nie były to jednak różnice istotne statystycznie ( $p>0,05$ ).

**Tabela XLI. Przeciwciała anti-CCP w badanych podtypach MIZS.**

| wynik                         | ujemny |      | dodatni |       | razem  |       |
|-------------------------------|--------|------|---------|-------|--------|-------|
| grupa                         | liczba | %    | liczba  | %     | liczba | %     |
| podtyp o początku uogólnionym | 22     | 91,7 | 2       | 8,3   | 24     | 6,6   |
| podtyp skąpostawowy           | 204    | 89,1 | 25      | 10,9  | 229    | 63,3  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 0      | 0,0  | 5       | 100,0 | 5      | 1,4   |
| podtyp wielostawowy RF-       | 62     | 86,1 | 10      | 13,9  | 72     | 19,9  |
| ERA                           | 16     | 88,9 | 2       | 11,1  | 18     | 5,0   |
| ŁZS                           | 11     | 78,6 | 3       | 21,4  | 14     | 3,9   |
| Razem                         | 315    | 87,0 | 47      | 13,0  | 362    | 100,0 |

U 315 badanych (87%), nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi. Wynik ujemny najczęściej występował u pacjentów z podtypem układowym (91,7%) i skąpostawowym (89,1%), a także chorych z ERA (88,9%). Wszyscy badani z MIZS wielostawowym RF-dodatni, byli również anti-CCP dodatni. Na 14 pacjentów z ŁZS, u 3 stwierdzono obecność przeciwciał anti-CCP, co stanowi 21,4% badanych.

**Tabela XLII. Różnice w wynikach anti-CCP pomiędzy badanymi podtypami MIZS.**

| df         | H=     | p     |
|------------|--------|-------|
| (5, N=362) | 35,728 | 0,000 |

Powyższe dane wskazują na istotną statystycznie różnicę, dotyczącą obecności przeciwciał anti-CCP, pomiędzy grupą pacjentów z MIZS wielostawowym RF-dodatnim, gdzie w 100% wykazano pozytywność anti-CCP, a pozostałymi podtypami.

**Tabela XLIII. Przeciwciała anti-CCP w grupach płci.**

| płeć    | kobieta |       | mężczyzna |       |
|---------|---------|-------|-----------|-------|
|         | liczba  | %     | liczba    | %     |
| ujemny  | 192     | 85,3  | 123       | 89,8  |
| dodatni | 33      | 14,7  | 14        | 10,2  |
| Razem   | 225     | 100,0 | 137       | 100,0 |

**Tabela XLIV. Różnice w wynikach anti-CCP w zależności od płci.**

| Sum. rang<br>mężczyzna | Sum. rang<br>kobieta | U       | Z      | poziom<br>p | Z<br>popraw. | poziom<br>p | N ważn.<br>mężczyzna | N ważn.<br>kobieta |
|------------------------|----------------------|---------|--------|-------------|--------------|-------------|----------------------|--------------------|
| 24180,0                | 41523,0              | 14727,0 | -0,709 | 0,478       | -1,218       | 0,223       | 137                  | 225                |

Dodatnie wyniki przeciwciał anti-CCP częściej odnotowano u kobiet niż u mężczyzn (14,7% : 10,2%), jednak ze względu na poziom istotności ( $p > 0,05$ ) nie była to różnica istotna statystycznie.

**Tabela XLV. Średni wiek pacjentów z dodatnimi anti-CCP.**

|                   | kobiety | mężczyźni |
|-------------------|---------|-----------|
| średni wiek [lat] | 9,53    | 8,57      |

Średni wiek pacjentów z dodatnimi anti-CCP u kobiet był wyższy i wynosił 9,53 lat, u mężczyzn nieco niższy 8,57 lat.

**Tabela XLVI. Korelacja wyników anti-CCP i czynnika RF u pacjentów z MIZS.**

| ACCP    | ujemny |       | dodatni |       |
|---------|--------|-------|---------|-------|
|         | liczba | %     | liczba  | %     |
| ujemny  | 308    | 99,0  | 39      | 84,8  |
| dodatni | 3      | 1,0   | 7       | 15,2  |
| Razem   | 311    | 100,0 | 46      | 100,0 |

Zgodność w ujemnych wynikach anti-CCP i RF wynosiła 99%, natomiast dodatnie RF i dodatnie anti-CCP wykryto u 7 badanych (15,2%). Obecność dodatniego czynnika RF, przy braku

przeciwciał anti-CCP wykazano tylko u 1% badanych. Z kolei w grupie badanych z obecnymi anti-CCP, ujemny wynik czynnika RF prezentowało 39 osób (84,8%).

**Tabela XLVII. Wyniki ANA w badanych podtypach MIZS.**

| grupa     | ERA     | ŁZS    | podtyp o początku uogólnionym | podtyp wielostawowy RF+ | podtyp wielostawowy RF- | podtyp skąpostawowy | razem    |
|-----------|---------|--------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|----------|
| wynik     | N/%     | N/%    | N/%                           | N/%                     | N/%                     | N/%                 | N/%      |
| ujemny    | 12/66,7 | 7/50   | 18/66,7                       | 3/60                    | 15/19,7                 | 81/34,5             | 136/36,3 |
| ziarniste | 4/22,2  | 1/7,1  | 3/11,1                        | 0/0                     | 20/26,3                 | 36/15,3             | 64/17,1  |
| homogenne | 2/11,1  | 4/28,6 | 0/0                           | 1/20                    | 30/39,5                 | 78/33,2             | 115/30,7 |
| jąderkowe | 0/0     | 0/0    | 2/7,4                         | 0/0                     | 4/5,3                   | 16/6,8              | 22/5,9   |
| mieszane  | 0/0     | 2/14,3 | 4/14,8                        | 1/20                    | 7/9,2                   | 24/10,2             | 38/10    |
| Razem     | 18/100  | 14/100 | 27/100                        | 5/100                   | 76/100                  | 235/100             | 375/100  |

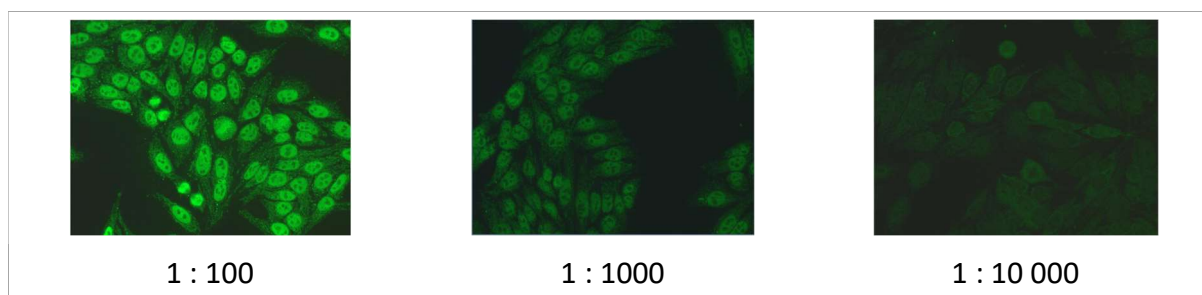
[mieszane: ziarniste/homogenne, ziarniste/jąderkowe, jąderkowe/homogenne]

Badanie ANA wykonano u 375 pacjentów. Brak przeciwciał przeciwjądrowych wykazało 136 osób (36,3%). Najwyższy wskaźnik ujemnych wyników ANA odnotowano w grupie chorych z ERA i podtypem układowym, z identyczną częstością (66,7%). Ponad połowa (60%) pacjentów z podtypem wielostawowym sero-dodatnim i 50% badanych z ŁZS również okazała się ANA-ujemna.

Dominującym świeceniem, stwierdzonym u 115 badanych (30,7%), był typ homogenne, nieco rzadziej ziarniste (17,1%), a jąderkowe występował u 22 pacjentów (5,9%). U części pacjentów (10%), obraz w mikroskopie wskazywał na mieszaną fluorescencję, najczęściej ziarnisto/homogenną.

**Tabela XLVIII. Miana przeciwciał ANA w poszczególnych typach fluorescencji.**

| ANA     | ziarniste |       | homogenne |       | jąderkowe |       | mieszane |       | razem  |       |
|---------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|----------|-------|--------|-------|
| miano   | liczba    | %     | liczba    | %     | liczba    | %     | liczba   | %     | liczba | %     |
| 1-80    | 25        | 39,1  | 21        | 18,2  | 12        | 54,5  | 7        | 18,4  | 65     | 27,2  |
| 1-160   | 7         | 10,9  | 6         | 5,2   | 2         | 9,1   | 2        | 5,3   | 17     | 7,1   |
| 1-180   | 0         | 0,0   | 0         | 0,0   | 0         | 0,0   | 1        | 2,6   | 1      | 0,4   |
| 1-320   | 28        | 43,8  | 65        | 56,5  | 7         | 31,8  | 20       | 52,6  | 120    | 50,2  |
| 1-640   | 0         | 0,0   | 14        | 12,2  | 0         | 0,0   | 4        | 10,5  | 18     | 7,5   |
| 1-1280  | 2         | 3,1   | 4         | 3,5   | 1         | 4,5   | 2        | 5,3   | 9      | 3,8   |
| 1-2560  | 1         | 1,6   | 1         | 0,9   | 0         | 0,0   | 2        | 5,3   | 4      | 1,7   |
| 1-5120  | 0         | 0,0   | 2         | 1,7   | 0         | 0,0   | 0        | 0,0   | 2      | 0,8   |
| 1-20480 | 1         | 1,6   | 2         | 1,7   | 0         | 0,0   | 0        | 0,0   | 3      | 1,3   |
| Razem   | 64        | 100,0 | 115       | 100,0 | 22        | 100,0 | 38       | 100,0 | 239    | 100,0 |

**Rycina 21. Wzór określenia miana przeciwciał ANA.**

Miano przeciwciał to najwyższe rozcieńczenie surowicy, przy którym widoczny jest charakterystyczny wzór fluorescencji. [109]

Miano przeciwciał ANA u badanych pacjentów z MIZS kształtowało się w większości oznaczeń na niskim i średnim poziomie. U połowy chorych (50,2%) wynosiło 1:320, u mniejszego odsetka (27,2%) 1:80. Miano 1:640 stwierdzano rzadziej (7,5%), u chorych z homogennym i homogenno/ziarnistym typem fluorescencji. Wyższe wartości >1:5120 występowały u 5 pacjentów ze świeceniem homogennym i ziarnistym. Chorych tych poddano dalszej obserwacji w kierunku zespołu nakładania MIZS z inną układową chorobą tkanki łącznej.

W toku dalszej obserwacji, ze względu na zmianę rozpoznania, 4 z nich wykluczono z dalszej analizy.

**Tabela XLIX. Wyniki ANA w grupach płci.**

| płeć    | kobieta |      | mężczyzna |      |
|---------|---------|------|-----------|------|
| wynik   | liczba  | %    | liczba    | %    |
| ujemny  | 74      | 31,6 | 62        | 44,0 |
| dodatni | 160     | 68,4 | 79        | 56,0 |

**Tabela L. Różnice w wynikach ANA w zależności od płci.**

| Sum. rang<br>mężczyzna | Sum.<br>rang<br>kobieta | U       | Z      | poziom<br>p | Z<br>popraw. | poziom<br>p | N ważn.<br>mężczyzna | N ważn.<br>kobieta |
|------------------------|-------------------------|---------|--------|-------------|--------------|-------------|----------------------|--------------------|
| 24589,0                | 45911,0                 | 14578,0 | -1,887 | 0,059       | -1,969       | 0,049       | 141                  | 234                |

Wyższy wskaźnik dodatnich wyników ANA odnotowano u kobiet (68,4%), podczas gdy u mężczyzn wynosił on 56%. Analiza statystyczna wykazała istotną różnicę w wynikach ANA u kobiet i u mężczyzn.

### 3. Markery genetyczne

Badanie antygenu HLA-B27 wykonano u 96 pacjentów, reprezentujących wszystkie podtypy, z wyjątkiem wielostawowego sero-dodatniego.

**Tabela LI. Obecność antygenu HLA-B27 w badanych podtypach MIZS.**

| wynik                         | ujemny |      | dodatni |      | razem  |       |
|-------------------------------|--------|------|---------|------|--------|-------|
|                               | liczba | %    | liczba  | %    | liczba | %     |
| podtyp o początku uogólnionym | 2      | 66,7 | 1       | 33,3 | 3      | 3,1   |
| podtyp skąpostawowy           | 42     | 72,4 | 16      | 27,6 | 58     | 60,4  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 0      | 0,0  | 0       | 0,0  | 0      | 0,0   |
| podtyp wielostawowy RF-       | 3      | 75,0 | 1       | 25,0 | 4      | 4,2   |
| ERA                           | 4      | 22,2 | 14      | 77,8 | 18     | 18,8  |
| ŁZS                           | 8      | 61,5 | 5       | 38,5 | 13     | 13,5  |
| Razem                         | 59     | 61,5 | 37      | 38,5 | 96     | 100,0 |

W surowicach 59 badanych pacjentów uzyskano wynik ujemny, co stanowi 61,5%. Dodatkowo wyniki antygeny HLA-B27 wystąpiły z różną częstością w poszczególnych podtypach. Najliczniej antygen był obecny u pacjentów z ERA (77,8%) i ŁZS (38,5%), w dalszej kolejności u chorych z postacią układową, skąpostawową i wielostawową sero-ujemną.

**Tabela LII. Antygen HLA-B27 w grupach płci.**

| płeć    | kobieta |       | mężczyzna |       |
|---------|---------|-------|-----------|-------|
| wynik   | liczba  | %     | liczba    | %     |
| ujemny  | 18      | 66,7  | 41        | 59,4  |
| dodatni | 9       | 33,3  | 28        | 40,6  |
| Razem   | 27      | 100,0 | 69        | 100,0 |

**Tabela LIII. Różnice w wynikach HLA-B27 w zależności od płci.**

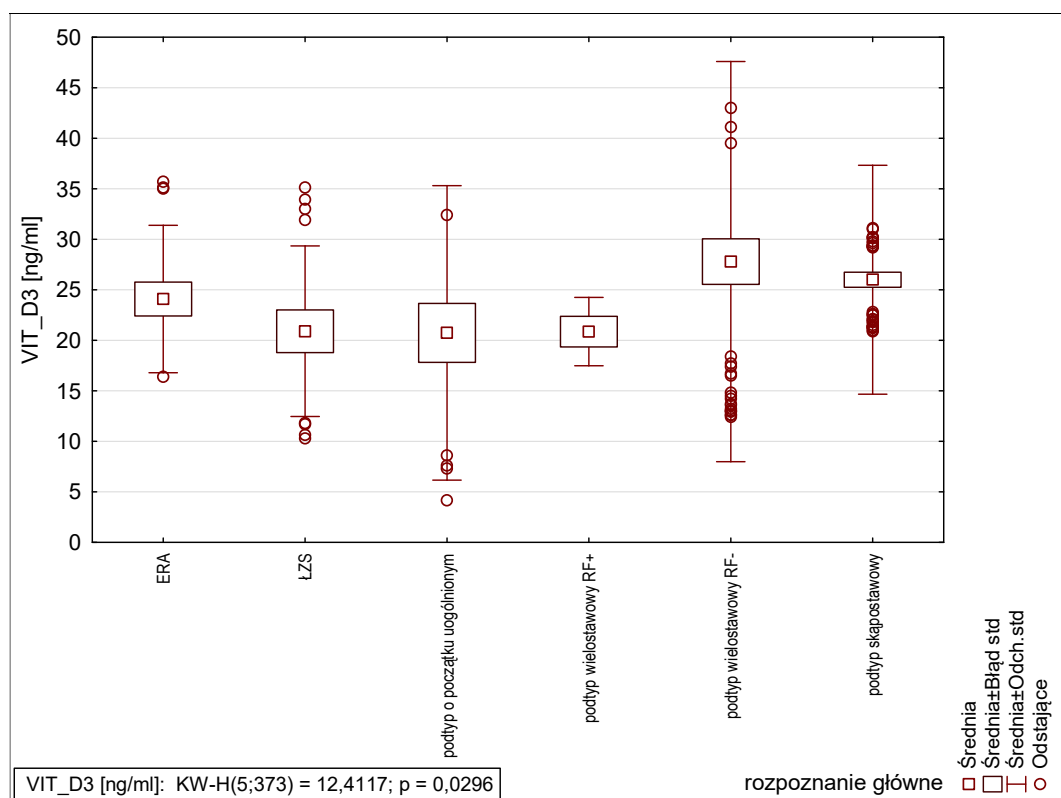
| Sum. Rang<br>mężczyzna | Sum. Rang<br>kobieta | U     | Z     | poziom<br>p | Z<br>popraw. | poziom<br>p | N ważn.<br>mężczyzna | N ważn.<br>kobieta |
|------------------------|----------------------|-------|-------|-------------|--------------|-------------|----------------------|--------------------|
| 3414,0                 | 1242,0               | 864,0 | 0,546 | 0,585       | 0,648        | 0,517       | 69                   | 27                 |

Wyższy wskaźnik dodatnich wyników HLA-B27 odnotowano u mężczyzn (40,6%), jednak nie była to różnica istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

#### 4. Badanie stężenia witaminy D3

**Tabela LIV. Stężenia witaminy D3 w badanych podtypach MIZS.**

| grupa                         | N   | Średnia | SD     | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min   | maks   | Q25   | mediana | Q75   |
|-------------------------------|-----|---------|--------|------------------|------------------|-------|--------|-------|---------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 25  | 20,74   | 14,575 | 14,72            | 26,75            | 4,15  | 68,60  | 13,00 | 18,70   | 22,10 |
| podtyp skąpostawowy           | 231 | 26,00   | 11,328 | 24,53            | 27,47            | 4,80  | 61,00  | 17,00 | 24,60   | 33,50 |
| podtyp wielostawowy RF+       | 5   | 20,86   | 3,385  | 16,66            | 25,07            | 16,50 | 24,10  | 18,22 | 21,70   | 23,80 |
| podtyp wielostawowy RF-       | 77  | 27,79   | 19,801 | 23,30            | 32,29            | 7,80  | 137,90 | 14,50 | 21,09   | 33,10 |
| ERA                           | 19  | 24,08   | 7,297  | 20,57            | 27,60            | 9,30  | 37,30  | 20,10 | 22,00   | 25,90 |
| ŁZS                           | 16  | 20,90   | 8,445  | 16,40            | 25,40            | 10,30 | 35,10  | 13,75 | 19,55   | 27,35 |
| Razem                         | 373 | 25,63   | 13,520 | 24,26            | 27,01            | 4,15  | 137,90 | 16,50 | 22,80   | 32,50 |



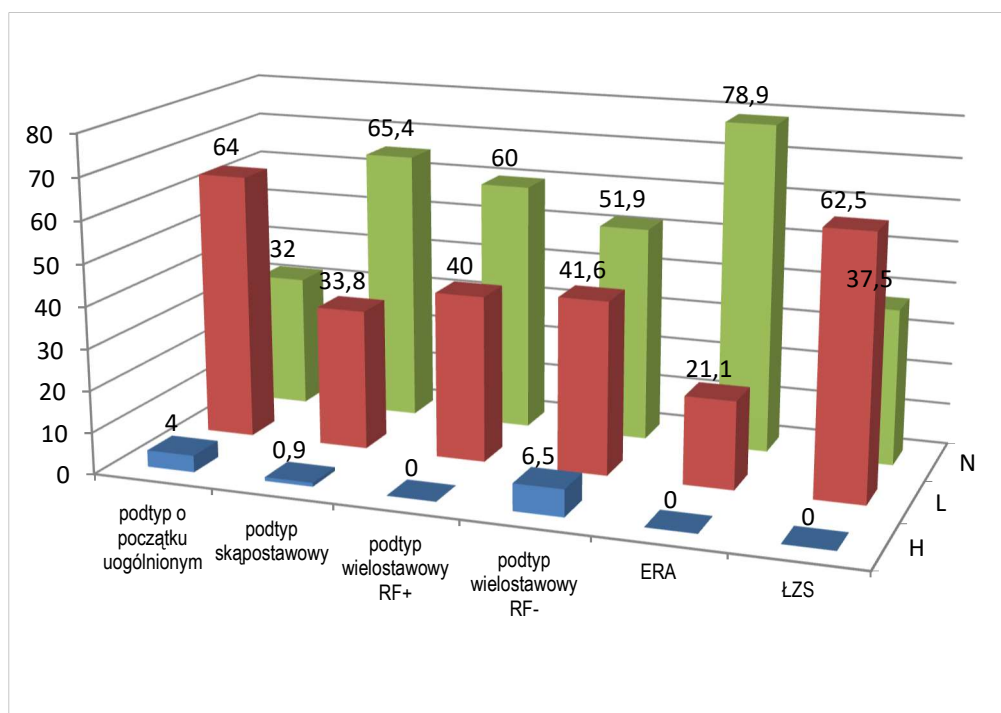
**Rycina 22. Średnie stężenie witaminy D3 w podtypach MIZS.**

Średnie stężenie witaminy D wyniosło 25,63 ng/ml. Odchylenie standardowe stanowiło 52% wartości średniej, co sugeruje duże zróżnicowanie wyników. Najniższy wynik odnotowano u chorego z MIZS o początku uogólnionym (4,15 ng/ml).

**Tabela LV. Wyniki witaminy D3 w badanych podtypach MIZS.**

| wynik | L      |      | N      |      | H      |     |
|-------|--------|------|--------|------|--------|-----|
|       | liczba | %    | liczba | %    | liczba | %   |
| Razem | 142    | 38,1 | 223    | 59,8 | 8      | 2,1 |



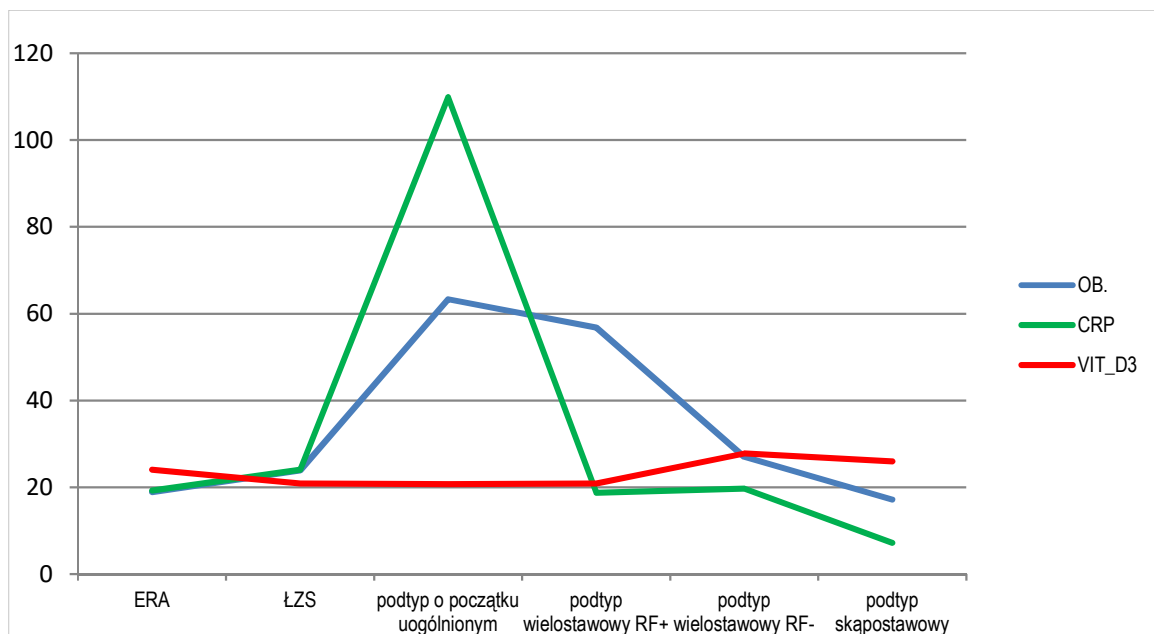


N - norma, wynik w zakresie wartości referencyjnych, L - low, wynik poniżej zakresu wartości referencyjnych, H - high, stężenie powyżej zakresu wartości referencyjnych

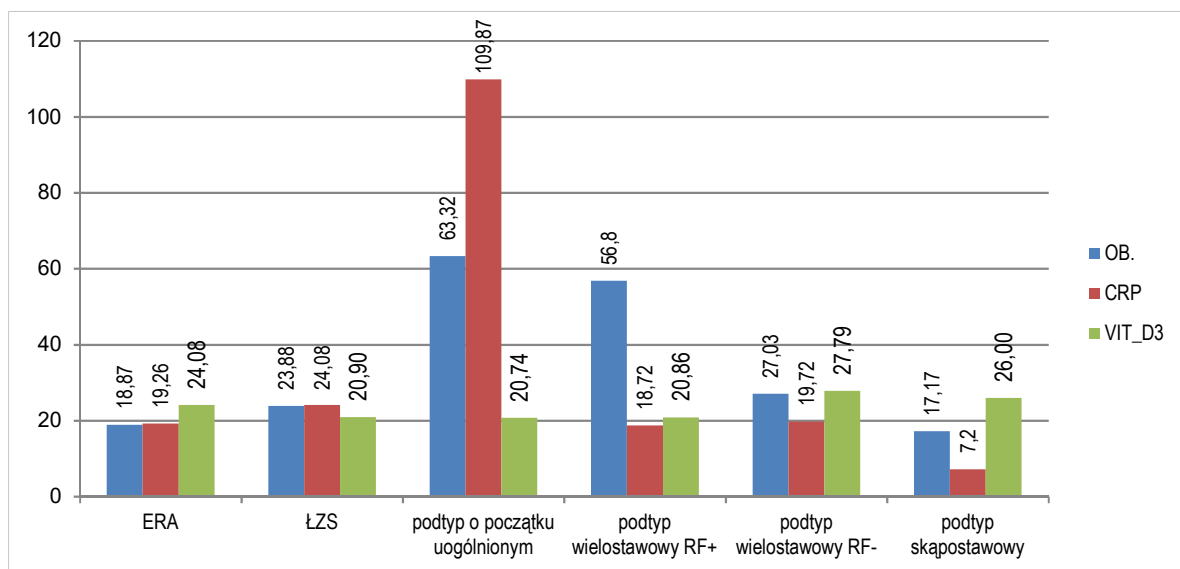
**Rycina 23. Rozkład procentowy wyników witaminy D3 w badanych podtypach**

Hipowitaminozę D stwierdzono u 38,1 % pacjentów, najliczniej u dzieci z podtypem układowym i ŁZS. Prawidłowy poziom witaminy D3 odnotowano u ponad połowy badanych (59,8%), powyżej zakresu normy mieściły się wyniki 8 pacjentów (2,1%).

Stężenia witaminy D3 na tle markerów zapalnych (CRP i OB) w badanych podtypach MIZS obrazuje rycina 24 i 25.



Rycina 24. Hipowitaminoza D w aktywnym procesie zapalnym u pacjentów z MIZS.



Rycina 25. Średnie stężenie witaminy D3 w podtypach MIZS na tle średnich wartości CRP i OB.

## 5. Badanie płynu stawowego

Artrocentezę wykonano u 70 pacjentów: 57 z nich reprezentowało podtyp skąpostawowy, 6 osób MIZS wielostawowy sero-ujemny, 4 badanych z ERA i 3 pacjentów z ŁZS.

### 5.1. Badanie fizyczne

Badanie fizyczne, polegające na wizualnej ocenie barwy i przejrzystości pobranego płynu, wykazało mętność we wszystkich badanych próbkach. Barwa w przeważającej większości probówek z płynem stawowym (51) była żółta. W 19 próbkach z uwagi na obecność krwi, płyn miał zabarwienie w różnych odcieniach czerwieni, aż po barwę brunatną.

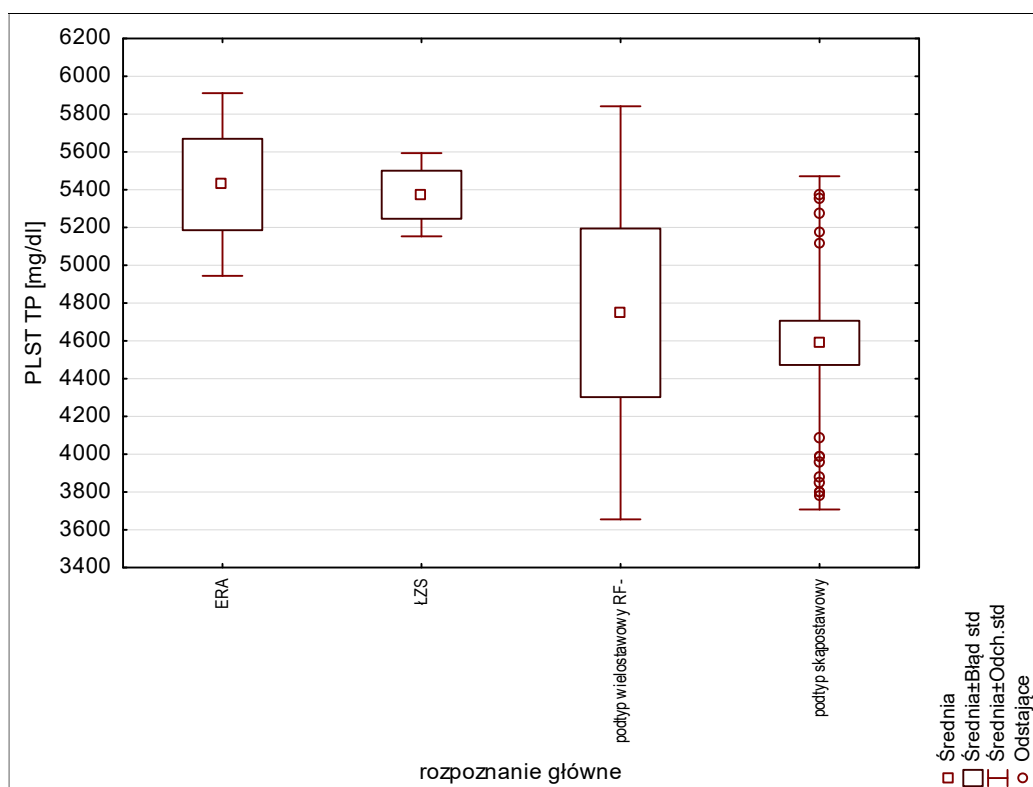
### 5.2. Badania biochemiczne

Zmiany składu chemicznego płynu stawowego odzwierciedlają wewnątrzstawowe procesy patologiczne. Ocenie poddano istotne klinicznie parametry biochemiczne: stężenie białka całkowitego i glukozy.

**Tabela LVI. Wyniki stężenia białka w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS.**

| grupa                      | N  | Średnia | SD      | Ufność<br>-95,0% | Ufność<br>+95,0% | min    | maks   | Q25    | mediana | Q75    |
|----------------------------|----|---------|---------|------------------|------------------|--------|--------|--------|---------|--------|
| ERA                        | 4  | 5427,50 | 483,76  | 4657,73          | 6197,27          | 4950,0 | 6090,0 | 5095,0 | 5335,0  | 5760,0 |
| ŁZS                        | 3  | 5373,33 | 220,08  | 4826,63          | 5920,03          | 5150,0 | 5590,0 | 5150,0 | 5380,0  | 5590,0 |
| podtyp<br>wielostawowy RF- | 6  | 4748,33 | 1092,99 | 3601,32          | 5895,35          | 3320,0 | 6520,0 | 3950,0 | 4810,0  | 5080,0 |
| podtyp<br>skąpostawowy     | 57 | 4589,30 | 881,89  | 4355,30          | 4823,30          | 2100,0 | 7390,0 | 3980,0 | 4560,0  | 5110,0 |
| Razem                      | 70 | 4684,43 | 888,72  | 4472,52          | 4896,34          | 2100,0 | 7390,0 | 3980,0 | 4720,0  | 5270,0 |

Ilustrację graficzną przedstawia rycina nr 26.

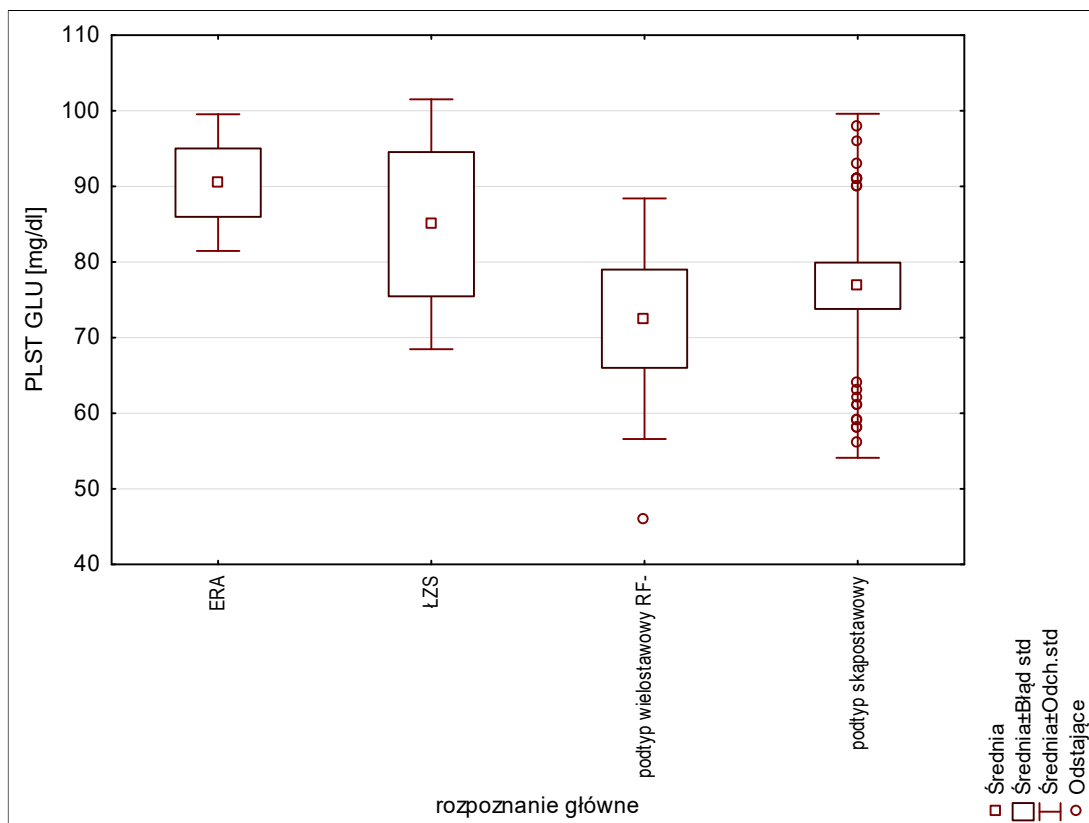


**Rycina 26. Średnie stężenie białka w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS.**

Stężenie białka całkowitego w badanych płynach stawowych pacjentów z MIZS kształtowało się w granicach od 2100 mg/dl do 7390 mg/dl, ze średnią pomiarów 4684,43 mg/dl. Powyższe wartości wskazują na zapalny charakter płynu. Odchylenie standardowe stanowiło 18 % wartości średniej, co świadczy o nieznacznym zróżnicowaniu wyników. Średnio najwyższy wynik odnotowano w podtypie ERA -5427,50 mg/dl, najniższy w postaci skąpostawowej – 2100 mg/dl.

**Tabela LVII. Wartości glukozy w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS.**

| grupa                   | N  | Średnia | SD    | Ufność -95,0% | Ufność +95,0% | min  | maks  | Q25  | mediana | Q75   |
|-------------------------|----|---------|-------|---------------|---------------|------|-------|------|---------|-------|
| podtyp skąpostawowy     | 57 | 76,85   | 22,75 | 70,70         | 83,01         | 18,0 | 127,0 | 61,0 | 80,0    | 91,0  |
| podtyp wielostawowy RF- | 6  | 72,50   | 15,91 | 55,80         | 89,20         | 46,0 | 89,0  | 63,0 | 75,5    | 86,0  |
| ERA                     | 4  | 90,50   | 9,04  | 76,12         | 104,88        | 85,0 | 104,0 | 85,5 | 86,5    | 95,5  |
| ŁZS                     | 3  | 85,00   | 16,52 | 43,96         | 126,04        | 74,0 | 104,0 | 74,0 | 77,0    | 104,0 |
| Razem                   | 70 | 77,63   | 21,52 | 72,42         | 82,84         | 18,0 | 127,0 | 63,0 | 80,0    | 91,0  |



**Rycina 27. Średnie stężenia glukozy w płynach stawowych pacjentów z MIZS.**

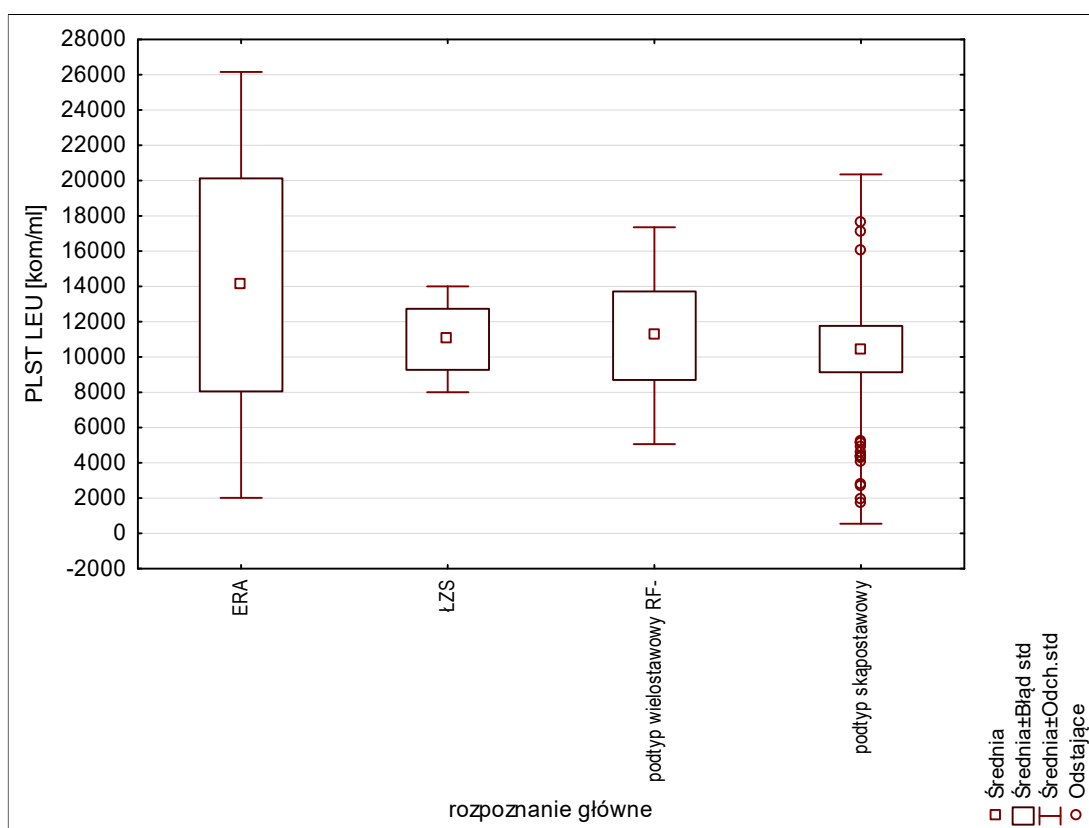
Odchylenie standardowe stanowiło ponad 27% wartości średniej (77,63%), co wskazuje na przeciętne zróżnicowanie wyników. Wyższe wyniki, ze średnią 90,5 mg/dl, odnotowano w podtypie ERA w porównaniu z innymi grupami. Największa rozpiętość wyników występowała w podtypie skąpostawowym: od 18 mg/dl do 127 mg/dl.

### 5.3. Analiza komórkowa

Zliczanie komórek, wykonano w świeżo pobranej próbce płynu stawowego, techniką mikroskopową z użyciem komory Neubauera, oraz metodą automatyczną, za pomocą aparatu hematologicznego. W przypadku znacznego zmętnienia lub obecności krwi, konieczne było rozcieńczenie próbki hipotonicznym roztworem soli (0,3%).

**Tabela LVIII. Wyniki leukocytów i erytrocytów w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS.**

| grupa                   | średnia leukocytów kom/ul | min    | maks    | średnia erytrocytów kom/ul | min    | maks     |
|-------------------------|---------------------------|--------|---------|----------------------------|--------|----------|
| ERA                     | 14089,25                  | 2100,0 | 30710,0 | 13439,0                    | 117,0  | 40000,0  |
| ŁZS                     | 11003,33                  | 7610,0 | 13300,0 | 6000,00                    | 2000,0 | 10000,0  |
| podtyp wielostawowy RF- | 11206,50                  | 3646,0 | 20853,0 | 37234,60                   | 1000,0 | 170000,0 |
| podtyp skąpostawowy     | 10450,84                  | 20,0   | 41813,0 | 18794,86                   | 27,0   | 116000,0 |



**Rycina 28. Średnie wyniki leukocytozy w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS.**

Zapalny charakter płynu potwierdza wysoka leukocytoza, praktycznie we wszystkich ocenianych próbkach. Największą ilość leukocytów stwierdzono w podtypie ERA, ze średnią 14089,25 kom/ul, najmniejszą natomiast w podtypie skąpostawowym – 10450,84 kom/ul. Zliczanie krwinek czerwonych w płynie stawowym jest rzadziej wykonywanym badaniem. Obecność erytrocytów w próbkach badanych pacjentów, wynikała z urazu podczas artrocentezy. Sposobem na odróżnienie płynu krwistego od skrwawionego było odwirowanie

próbki płynu stawowego. Po odwirowaniu wszystkie próbki miały kolor żółty, a na dnie widoczny był wyraźny osad erytrocytów.

#### 5.4. Badania serologiczne

Oznaczanie czynnika reumatoidalnego w płynie stawowym jest pomocniczym badaniem w diagnostyce chorób reumatycznych, potwierdzającym komponentę immunologiczną.

**Tabela LIX. Czynniki RF w płynie stawowym.**

| RF dodatni | RF ujemny | Razem |
|------------|-----------|-------|
| 15         | 55        | 70    |

Obecność czynnika RF w płynie stawowym pacjentów z MIZS wykazano u 15 osób. Pozytywność RF wyrażała się w niskich stężeniach: u 13 badanych stężenie wynosiło 32 IU/ml, u 2 osób 64 IU/ml.

**Tabela LX. Korelacja pozytywnego RF w płynie stawowym z RF w surowicy krwi pacjentów z MIZS.**

| płyn stawowy<br>RF dodatni | surowica   |           |
|----------------------------|------------|-----------|
|                            | RF dodatni | RF ujemny |
|                            | 1          | 14        |

Spośród 15 badanych z dodatnim czynnikiem RF w płynie stawowym, tylko u jednego z nich marker ten był również obecny we krwi, w mniejszym stężeniu niż w płynie stawowym.

#### 5.5. Badania mikrobiologiczne

Posiewy bezpośrednie na podłożach: MacConkey Agar- Crystal Violet, Chocolate Agar, Columbia Agar – 5% Sheep Blood, Sabouraud Agar oraz hodowla w bulionie tryptozowo-sojowym nie wykazały wzrostu drobnoustrojów chorobotwórczych w badanych płynach stawowych.

W przebiegu MIZS u części pacjentów wystąpiło zajęcie narządu wzroku pod postacią zapalenia błony naczyniowej oka.

**Tabela LXI. Występowanie zapalenia błony naczyniowej oka u badanych pacjentów z MIZS.**

| grupa                         | tak    |     | nie    |       | razem  |       |
|-------------------------------|--------|-----|--------|-------|--------|-------|
|                               | liczba | %   | liczba | %     | liczba | %     |
| podtyp o początku uogólnionym | 1      | 3,6 | 27     | 96,4  | 28     | 7,0   |
| podtyp skąpostawowy           | 17     | 6,8 | 232    | 93,2  | 249    | 62,3  |
| podtyp wielostawowy RF+       | 0      | 0,0 | 5      | 100,0 | 5      | 1,3   |
| podtyp wielostawowy RF-       | 0      | 0,0 | 79     | 100,0 | 79     | 19,8  |
| ERA                           | 1      | 4,3 | 22     | 95,7  | 23     | 5,8   |
| ŁZS                           | 1      | 6,3 | 15     | 93,8  | 16     | 4,0   |
| Razem                         | 20     | 5,0 | 380    | 95,0  | 400    | 100,0 |

Powikłanie MIZS pod postacią zapalenia błony naczyniowej oka stwierdzono u 20 z badanych pacjentów (5%), najliczniej u chorych z podtypem skąpostawowym (6,8%). U żadnego pacjenta z podtypem wielostawowym sero-dodatnim i sero-ujemnym nie stwierdzono uveitis.

**Tabela LXII. Zapalenie błony naczyniowej oka w grupach płci.**

| płeć    | kobieta |       | mężczyzna |       |
|---------|---------|-------|-----------|-------|
|         | liczba  | %     | liczba    | %     |
| uveitis |         |       |           |       |
| tak     | 13      | 5,3   | 7         | 4,5   |
| nie     | 233     | 94,7  | 147       | 95,5  |
| Razem   | 246     | 100,0 | 154       | 100,0 |

Nieznacznie wyższy wskaźnik zapalenia błony naczyniowej oka odnotowano u kobiet (5,3%). Średnia wieku kobiet z powikłaniem ocznym wynosiła  $9,2 \pm 4,72$  lat, podczas gdy średni wiek mężczyzn z zapaleniem błony naczyniowej oka to  $9,4 \pm 4,47$  lat.

Drużę część prezentowanej pracy, dotyczyła analizy wybranych parametrów laboratoryjnych, służących monitorowaniu aktywności procesu zapalnego oraz ocenie bezpieczeństwa i skuteczności wdrożonego leczenia.



Analizę retrospektywną prowadzono przez okres 24 miesięcy od momentu rozpoznania MIZS. Spośród 403 pacjentów, poddanych analizie w pierwszej części pracy, 25 utraciło dalszą kontrolę w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym w Bydgoszczy. (Tabela nr LXIII)

**Tabela LXIII. Pacjenci z MIZS w trakcie farmakoterapii.**

| podtyp MIZS                   | liczba | %     |
|-------------------------------|--------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 25     | 6,60  |
| podtyp skąpostawowy           | 243    | 64,30 |
| podtyp wielostawowy RF+       | 3      | 0,79  |
| podtyp wielostawowy RF-       | 77     | 20,40 |
| ERA                           | 16     | 4,20  |
| ŁZS                           | 14     | 3,71  |
| Razem                         | 378    | 100   |

Wszystkim pacjentom przeprowadzono analizę oceny aktywności choroby przed rozpoczęciem leczenia. Ustalenie stopnia aktywności choroby dokonano w oparciu o zdefiniowane przez ACR w 2011 roku stopnie aktywności choroby. (Tabela nr V)

**Tabela LXIV. Początkowa aktywność choroby u pacjentów z MIZS.**

| aktywność choroby | liczba | %     |
|-------------------|--------|-------|
| niska (LDA)       | 10     | 2,65  |
| umiarkowana (MDA) | 314    | 83,10 |
| wysoka (HDA)      | 54     | 14,25 |
| Razem             | 378    | 100   |

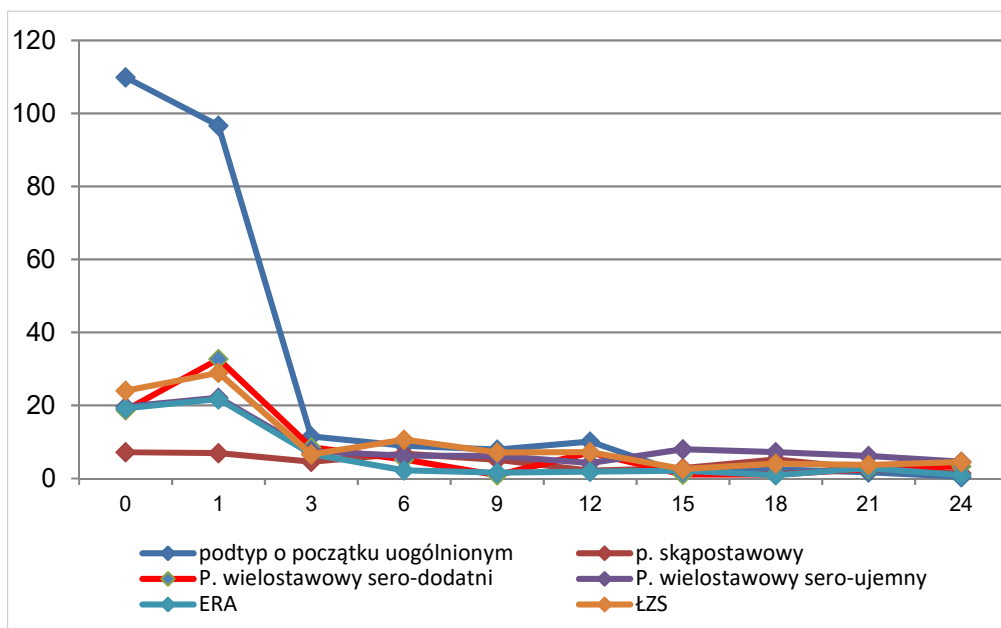
Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z umiarkowaną aktywnością choroby (MDA) - 314 osób (83,10%), następnie z wysoką aktywnością (HDA) - 54 pacjentów (14,25%), natomiast 10 osób cechowała niska aktywność choroby (LDA).

W laboratoryjnej ocenie aktywności choroby brano pod uwagę wyniki markerów reakcji zapalnej: stężenie białka C-reaktywnego (CRP), odczyn opadania krwinek Biernackiego (OB),

leukocytozę (WBC), poziom hemoglobiny (HGB) i płytek krwi (PLT), oznaczanych w okresie, w którym postawiono rozpoznanie, po miesiącu od rozpoczęcia farmakoterapii i podczas kolejnych wizyt w Poradni Reumatologicznej co około 3 miesiące przez okres 2 lat.

**Tabela LXV. Średnie wartości CRP w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii.**

| podtyp MIZS/ mce              | 0      | 1     | 3     | 6     | 9    | 12    | 15   | 18   | 21   | 24   |
|-------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|
| podtyp o początku uogólnionym | 109,87 | 96,69 | 11,55 | 8,98  | 7,96 | 10,11 | 1,38 | 2,49 | 1,71 | 0,43 |
| skąpostawowy                  | 7,20   | 6,99  | 4,61  | 6,81  | 5,12 | 2,19  | 2,85 | 5,20 | 2,72 | 1,43 |
| wielostawowy sero-dodatni     | 18,72  | 32,73 | 8,60  | 5,20  | 0,92 | 7,13  | 1,12 | 1,11 | 2,64 | 3,35 |
| wielostawowy sero-ujemny      | 19,72  | 22,17 | 7,41  | 6,25  | 6,14 | 4,25  | 7,99 | 7,20 | 6,19 | 4,57 |
| ERA                           | 19,26  | 21,75 | 6,75  | 2,26  | 1,66 | 1,92  | 2,15 | 0,96 | 2,89 | 0,94 |
| ŁZS                           | 24,08  | 28,96 | 6,60  | 10,69 | 7,14 | 7,20  | 2,58 | 4,10 | 3,69 | 4,50 |



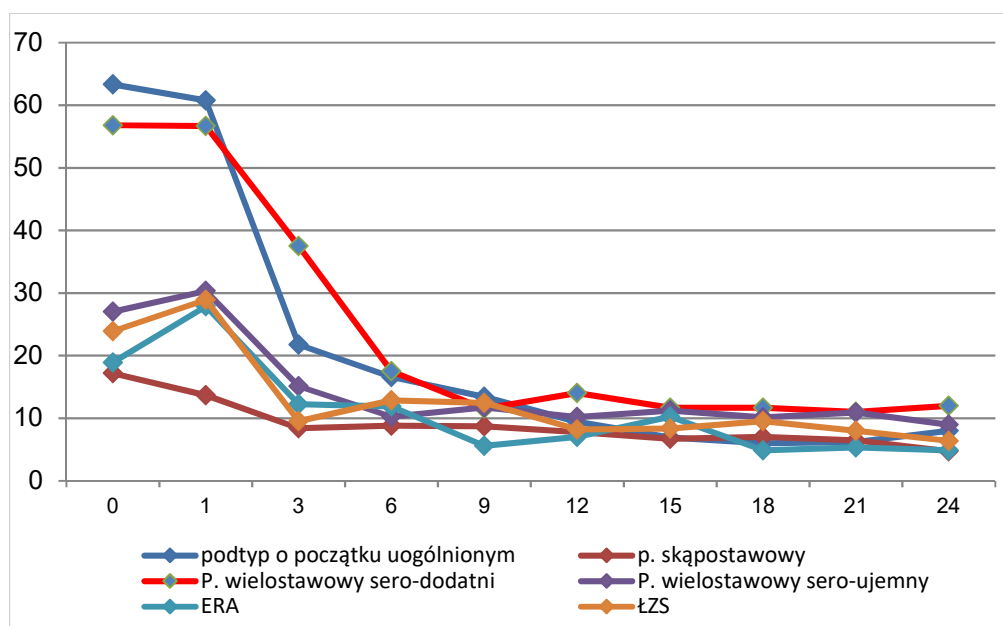
**Rycina 29. Dynamika zmian stężenia CRP w surowicy chorych z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.**

Najwyższe wyjściowe, średnie stężenie CRP prezentowali pacjenci z postacią uogólnioną MIZS (109,87 ng/l). Podczas pierwszej wizyty kontrolnej, po miesiącu od rozpoczęcia farmakoterapii, zaobserwowano znaczny spadek stężenia białka C-reaktywnego w postaci systemowej do wartości 96,69 ng/l. Natomiast u pacjentów z podtypem wielostawowym RF-

dotatnim i RF-ujemnym, ERA i ŁZS odnotowano nieznaczny wzrost średniego stężenia CRP podczas pierwszej wizyty kontrolnej. W 3 miesiącu obserwacji u wszystkich monitorowanych chorych, nastąpiło obniżenie średniej wartości stężenia CRP, przy czym największy spadek o wartość 85,14 ng/l odnotowano w postaci systemowej. Nadal, we wszystkich podtypach z wyjątkiem postaci skąpostawowej były to wartości przekraczające górny zakres wartości referencyjnych. W końcowym okresie obserwacji, w 24 miesiącu badania, pacjenci wszystkich podtypów MIZS prezentowali wyniki CRP w zakresie obowiązujących norm (tj. 0-5 ng/l).

**Tabela LXVI. Średnie wartości OB u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii.**

| <b>podtyp<br/>MIZS/mce</b>    | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>3</b> | <b>6</b> | <b>9</b> | <b>12</b> | <b>15</b> | <b>18</b> | <b>21</b> | <b>24</b> |
|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| podtyp o początku uogólnionym | 63,32    | 60,77    | 21,73    | 16,57    | 13,41    | 9,40      | 6,94      | 6,0       | 6,19      | 8,00      |
| skąpostawowy                  | 17,17    | 13,65    | 8,40     | 8,79     | 8,71     | 7,76      | 6,72      | 7,01      | 6,43      | 4,71      |
| wielostawowy sero-dodatni     | 56,80    | 56,67    | 37,50    | 17,50    | 11,50    | 14,00     | 11,67     | 11,67     | 11,00     | 12,00     |
| wielostawowy sero-ujemny      | 27,03    | 30,32    | 15,07    | 10,23    | 11,71    | 10,17     | 11,21     | 10,12     | 10,91     | 8,96      |
| ERA                           | 18,87    | 27,87    | 12,22    | 11,88    | 5,57     | 7,00      | 10,25     | 4,86      | 5,33      | 4,88      |
| ŁZS                           | 23,88    | 28,91    | 9,50     | 12,83    | 12,43    | 8,17      | 8,33      | 9,50      | 8,00      | 6,38      |

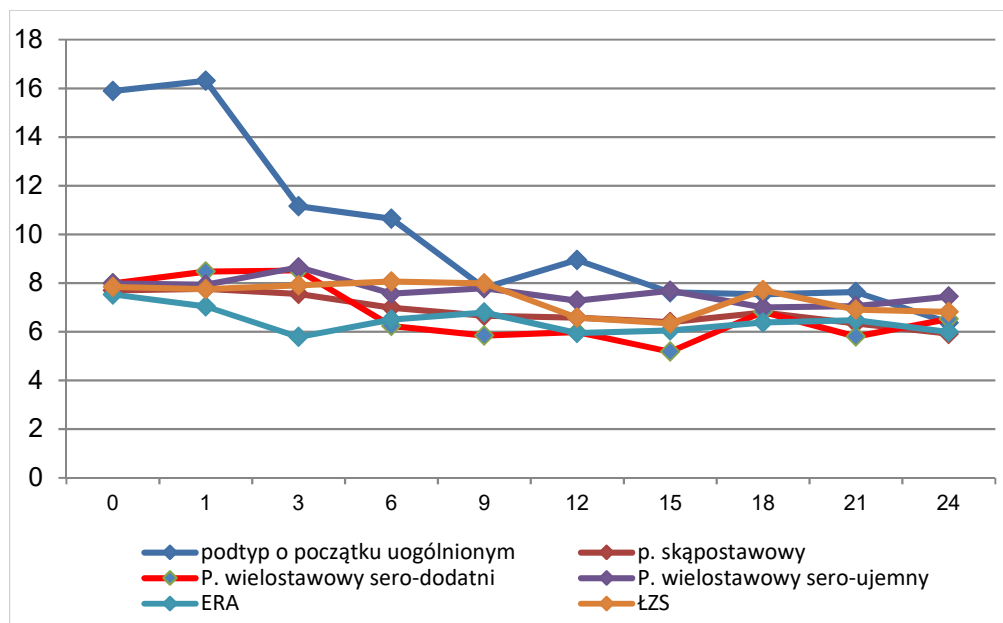


**Rycina 30. Dynamika zmian OB u chorych z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.**

Najwyższe średnie wartości OB przed rozpoczęciem leczenia, występowały u pacjentów z postacią o początku uogólnionym (63,32) i wielostawową sero-dodatnią (56,80). Normalizację wyników najszybciej zaobserwowano w podtypie skąpostawowym w pierwszym miesiącu kontroli, następnie ERA i ŁZS w 3 miesiącu i postaci wielostawowej sero-ujemnej w 6 miesiącu obserwacji. Obniżenie średniej wartości OB w podtypach o najwyższej wyjściowej wartości OB tj. systemowym i wielostawowym sero-dodatnim, nastąpiło dopiero w 9 miesiącu badania.

**Tabela LXVII. Średnie wartości WBC u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii.**

| podtyp MIZS/ msc              | 0     | 1     | 3     | 6     | 9    | 12   | 15   | 18   | 21   | 24   |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|
| podtyp o początku uogólnionym | 15,89 | 16,31 | 11,15 | 10,64 | 7,80 | 8,94 | 7,62 | 7,53 | 7,63 | 6,37 |
| skąpostawowy                  | 7,70  | 7,76  | 7,55  | 6,99  | 6,66 | 6,58 | 6,39 | 6,79 | 6,35 | 5,91 |
| wielostawowy sero-dodatni     | 7,99  | 8,47  | 8,52  | 6,23  | 5,84 | 5,98 | 5,18 | 6,82 | 5,80 | 6,53 |
| wielostawowy sero-ujemny      | 7,99  | 7,93  | 8,65  | 7,57  | 7,78 | 7,28 | 7,69 | 7,00 | 7,05 | 7,44 |
| ERA                           | 7,53  | 7,04  | 5,78  | 6,51  | 6,79 | 5,95 | 6,05 | 6,38 | 6,47 | 5,99 |
| ŁZS                           | 7,84  | 7,75  | 7,91  | 8,07  | 7,99 | 6,58 | 6,34 | 7,71 | 6,90 | 6,81 |

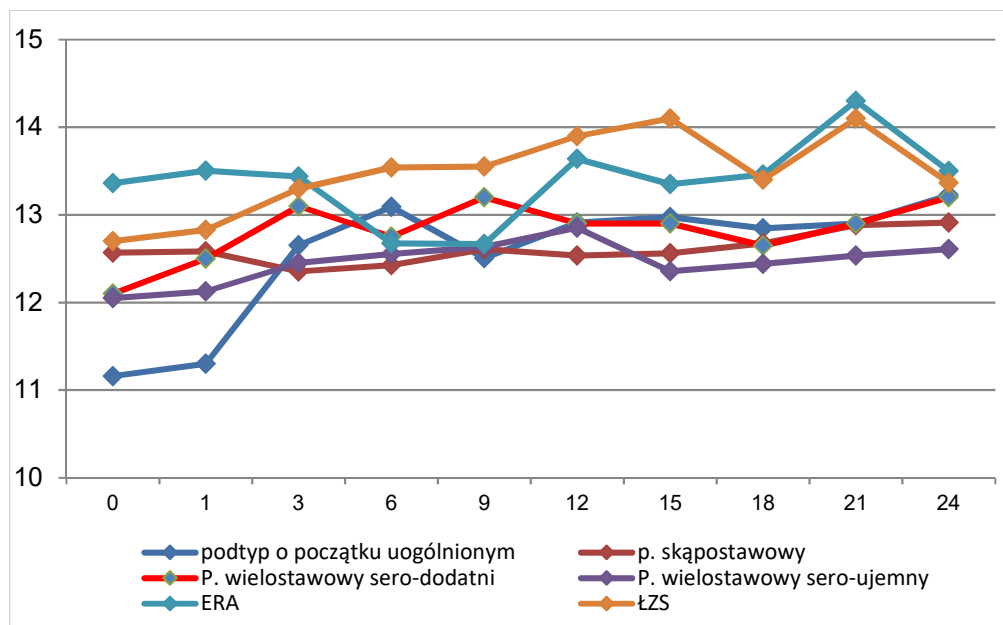


**Rycina 31. Dynamika zmian WBC u pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.**

Oslabienie aktywności choroby zostało potwierdzone obniżeniem poziomu leukocytów we krwi chorych z MIZS. Najwyższą leukocytozę w momencie diagnozy odnotowano u pacjentów z podtypem układowym. W 3 miesiącu badania zaobserwowano u tych chorych spadek średniej wartości WBC z 15,89 K/uL do 11,15 K/uL. W trakcie kolejnych wizyt, aż do 24 miesiąca obserwowano obniżanie liczby leukocytów u pacjentów wszystkich podtypów MIZS.

**Tabela LXVIII. Średnie wartości HGB u pacjentów z MIZS w trakcie leczenia.**

| Podtyp MIZS/msc               | 0     | 1     | 3     | 6     | 9     | 12    | 15    | 18    | 21    | 24    | różnica 0-24 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| podtyp o początku uogólnionym | 11,16 | 11,30 | 12,65 | 13,09 | 12,51 | 12,91 | 12,97 | 12,85 | 12,90 | 13,23 | 2,07         |
| skąpostawowy                  | 12,57 | 12,58 | 12,35 | 12,43 | 12,61 | 12,54 | 12,56 | 12,68 | 12,88 | 12,91 | 0,34         |
| wielostawowy sero-dodatni     | 12,10 | 12,50 | 13,10 | 12,75 | 13,20 | 12,90 | 12,90 | 12,65 | 12,90 | 13,20 | 1,10         |
| wielostawowy sero-ujemny      | 12,05 | 12,13 | 12,45 | 12,55 | 12,63 | 12,85 | 12,36 | 12,44 | 12,54 | 12,61 | 0,56         |
| ERA                           | 13,36 | 13,50 | 13,44 | 12,68 | 12,67 | 13,64 | 13,35 | 13,46 | 14,30 | 13,50 | 0,14         |
| ŁZS                           | 12,70 | 12,83 | 13,30 | 13,54 | 13,55 | 13,9  | 14,10 | 13,40 | 14,10 | 13,37 | 0,67         |



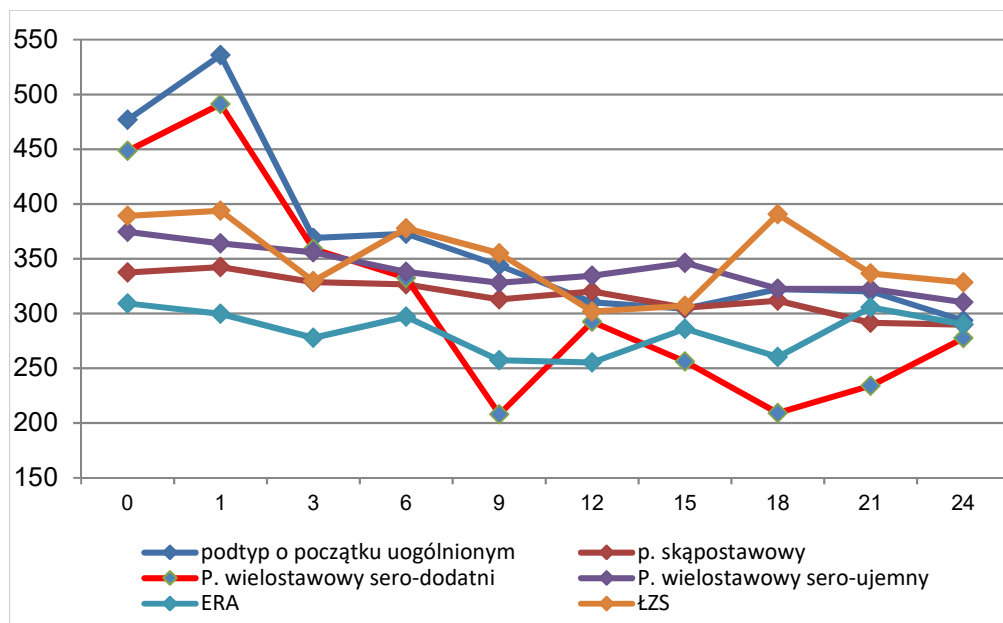
**Rycina 32. Dynamika zmian HGB u pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniego okresu leczenia.**

Poprawa kliniczna związana była ze znaczącym wzrostem poziomu hemoglobiny u wszystkich pacjentów w trakcie farmakoterapii. Już w pierwszym miesiącu terapii, u chorych wszystkich podtypów MIZS, zaobserwowano niewielki wzrost stężenia HGB. Pacjentów z podtypem o początku uogólnionym MIZS cechował najniższy, wyjściowy poziom hemoglobiny (11,16g/dL). W 24 miesiącu obserwacji w tej grupie badanej odnotowano najwyższy wzrost poziomu HGB o 2,07 g/dL. U pacjentów z podtypem skąpostawowym i ERA stężenie HGB utrzymywało się na podobnym poziomie w całym okresie obserwacji.

Różnica początkowego i końcowego stężenia tego parametru morfologii krwi ( $\Delta 0-24\text{mce}$ ), wynosiła w tych grupach badanych 0,43 i 0,14 g/dL.

**Tabela LXIX. Średnie wartości PLT u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii.**

| podtyp MIZS/msc               | 0      | 1      | 3      | 6      | 9      | 12     | 15     | 18     | 21     | 24     |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| podtyp o początku uogólnionym | 476,68 | 535,89 | 368,94 | 372,69 | 343,81 | 310,13 | 304,27 | 322,23 | 320,27 | 293,50 |
| skąpostawowy                  | 337,27 | 342,34 | 328,51 | 326,44 | 312,86 | 320,00 | 305,37 | 311,81 | 291,37 | 289,82 |
| wielostawowy sero-dodatni     | 448,40 | 491,00 | 359,00 | 332,50 | 208,00 | 292,50 | 256,00 | 209,00 | 234,00 | 277,50 |
| wielostawowy sero-ujemny      | 374,52 | 363,89 | 355,69 | 337,85 | 327,98 | 334,56 | 346,20 | 322,58 | 322,53 | 310,16 |
| ERA                           | 309,17 | 299,57 | 277,80 | 297,00 | 257,33 | 255,20 | 286,00 | 260,25 | 305,67 | 290,00 |
| ŁZS                           | 389,25 | 393,87 | 329,57 | 377,60 | 354,83 | 301,83 | 307,00 | 390,50 | 336,50 | 328,40 |

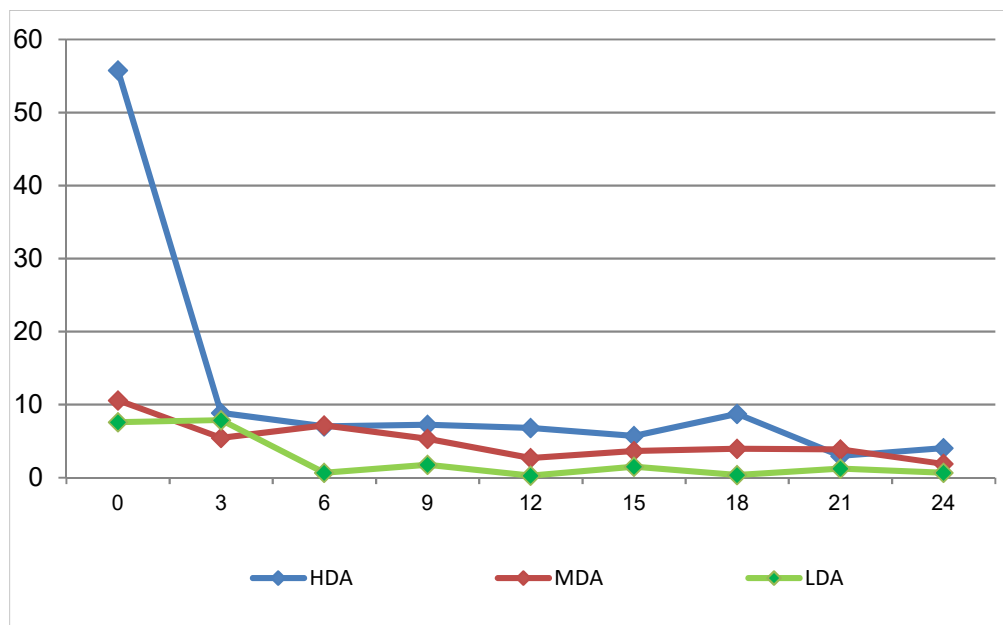


**Rycina 33. Dynamika zmian PLT u chorych z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.**

W trakcie obserwacji chorych odnotowano zmniejszenie liczby płytek krwi już w 3 miesiącu u pacjentów wszystkich podtypów MIZS. W 24 miesiącu badania, średnie wartości PLT we wszystkich grupach badanych były niższe w porównaniu z wynikami w momencie rozpoznania choroby i zawierały się w granicach od 277,50 K/uL do 328,40K/uL.

**Tabela LXX. Średnie wartości CRP w grupach pacjentów z uwzględnieniem początkowej aktywności choroby w trakcie dwuletniego okresu obserwacji.**

| grupa/<br>mce   | 0                          | 3     | 6     | 9     | 12    | 15    | 18    | 21    | 24    | Różnica<br>0-24            |
|-----------------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------------|
| HDA wysoka      | 55,77                      | 8,89  | 7,03  | 7,24  | 6,84  | 5,71  | 8,74  | 2,98  | 4,05  | -29,15                     |
| MDA umiarkowana | 10,61                      | 5,48  | 7,16  | 5,32  | 2,72  | 3,66  | 3,95  | 3,89  | 1,89  | -6,35                      |
| LDA niska       | 7,62                       | 7,89  | 0,68  | 1,77  | 0,30  | 1,52  | 0,38  | 1,25  | 0,68  | -7,54                      |
| p               | 0,001                      | 0,151 | 0,349 | 0,142 | 0,207 | 0,152 | 0,092 | 0,645 | 0,773 | 0,001                      |
|                 | HDA<br>vs.<br>MDA i<br>LDA |       |       |       |       |       |       |       |       | HDA<br>vs.<br>MDA i<br>LDA |



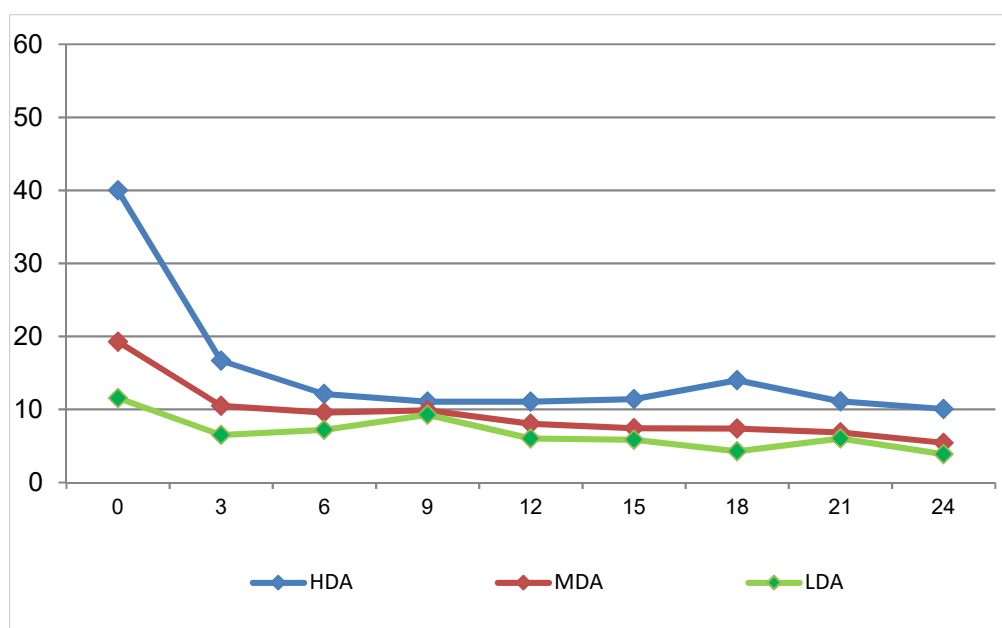
**Rycina 34. Dynamika zmian średnich wartości CRP podczas dwuletniego okresu obserwacji u pacjentów w grupach aktywności choroby.**

W grupie pacjentów z wysoką początkową aktywnością choroby, wartość średniego stężenia białka CRP była istotnie wyższa ( $p=0,001$ ), w porównaniu z grupą z umiarkowaną ( $10,61 \text{ ng/l}$ ) i niską ( $7,62 \text{ ng/l}$ ) aktywnością choroby i wynosiła  $55,77 \text{ ng/l}$ . W kolejnych miesiącach obserwacji, po wprowadzeniu leczenia, zaobserwowano stopniowe obniżanie poziomu tego markera zapalnego w każdej analizowanej grupie. Gwałtowny spadek odnotowano u chorych z HDA w 3 miesiącu terapii do wartości  $8,89 \text{ ng/l}$ . Osiągnięcie średniego stężenia CRP, mieszczącego się w zakresie wartości referencyjnych w tej grupie chorych, nastąpiło dopiero w 21 i 24 miesiącu obserwacji. Natomiast w przypadku pacjentów z niską i umiarkowaną aktywnością MIZS, normalizację wyników odnotowano już w 6 i 12 miesiącu obserwacji. Różnica między średnią wartością CRP na początku badania i w 24 miesiącu, była najwyższa u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i wynosiła  $29,15 \text{ ng/l}$  ( $p=0,001$ ).



**Tabela LXXI. Dynamika zmian średnich wartości CRP podczas dwuletniego okresu obserwacji u pacjentów w grupach aktywności choroby.**

| grupa | 0                 | 3     | 6     | 9     | 12    | 15    | 18                | 21                | 24                | różnica 0-24      |
|-------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| HDA   | 39,98             | 16,67 | 12,09 | 11,07 | 11,06 | 11,41 | 14,00             | 11,12             | 10,06             | -29,42            |
| MDA   | 19,26             | 10,48 | 9,56  | 9,86  | 8,03  | 7,41  | 7,36              | 6,83              | 5,42              | -13,43            |
| LDA   | 11,56             | 6,50  | 7,20  | 9,25  | 6,00  | 5,83  | 4,25              | 6,00              | 3,88              | -7,10             |
| p     | 0,001             | 0,255 | 0,546 | 0,519 | 0,279 | 0,134 | 0,004             | 0,043             | 0,010             | 0,006             |
|       | HDA vs. MDA i LDA |       |       |       |       |       | HDA vs. MDA i LDA | HDA vs. MDA i LDA | HDA vs. MDA i LDA | HDA vs. MDA i LDA |



**Rycina 35. Dynamika zmian średnich wartości OB podczas dwuletniego okresu obserwacji u pacjentów w grupach aktywności choroby.**

Podobnie jak w przypadku wyników stężenia CRP, średnie wartości drugiego markera reakcji zapalnej – OB, były statystycznie istotnie wyższe ( $p=0,001$ ) u chorych z wysoką aktywnością choroby, w porównaniu z pacjentami z umiarkowaną i niską aktywnością MIZS. Najwyższy spadek wartości OB, odnotowano we wszystkich grupach podczas wizyty kontrolnej w 3 miesiące obserwacji. Istotność statystyczną w regresji wartości OB, wykazano w 18 ( $p=0,004$ ) i kolejnych miesiącach obserwacji. W trakcie 24 – miesięcznego badania podczas farmakoterapii, odnotowano obniżenie wartości OB u wszystkich monitorowanych pacjentów.

Największą, istotną statystycznie różnicę, między średnimi wartościami OB, przed rozpoczęciem leczenia i w 24 miesiącu obserwacji, odnotowano u chorych z wysoką aktywnością choroby (29,42). Ponadto u pacjentów tej grupy, obserwowano wyższe średnie wartości OB w porównaniu z pozostałymi pacjentami przez cały okres obserwacji.

Zgodnie z kryteriami Wallace po okresie 6 miesięcy nieaktywnej choroby pacjent osiąga remisję. W grupie pacjentów leczonych klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, 98 chorych (25,92%) osiągnęło remisję w trakcie 24 miesięcznego okresu obserwacji. (Tabela nr LXXII)

**Tabela LXXII. Remisja u pacjentów w czasie 24- miesięcznego okresu obserwacji.**

| remisja | liczba | %     |
|---------|--------|-------|
| tak     | 98     | 25,92 |
| nie     | 280    | 74,08 |
| Razem   | 378    | 100   |

Podczas dwuletniego okresu obserwacji pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii 25,92% z nich osiągnęło remisję.

**Tabela LXXIII. Uzyskanie remisji pacjentów w zależności od podtypu MIZS.**

| remisja                       | liczba | %     |
|-------------------------------|--------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 6      | 6,12  |
| podtyp skąpostawowy           | 75     | 76,54 |
| podtyp wielostawowy RF-       | 10     | 10,20 |
| podtyp wielostawowy RF+       | 0      | 0     |
| ERA                           | 4      | 4,08  |
| ŁZS                           | 3      | 3,06  |
| razem                         | 98     | 100   |

Najwyższy odsetek uzyskania remisji odnotowano w postaci skąpostawowej (76,54%) i wielostawowej sero - ujemnej (10,20%). Spośród 25 pacjentów z podtypem układowym tylko 6 z nich (6,12%) osiągnęło remisję.

Wystąpienie objawów niepożądanych w trakcie farmakoterapii pacjentów MIZS odnotowano u 161 chorych (42,6%).

**Tabela LXXIV. Rodzaj objawów niepożądanych u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii.**

| <b>objawy niepożądane</b>          | <b>liczba</b> | <b>%</b>  |
|------------------------------------|---------------|-----------|
| infekcje wymagające hospitalizacji | 31            | 8,20      |
| ze strony przewodu pokarmowego     | 49            | 12,96     |
| zapalenie jamy ustnej              | 4             | 1,05      |
| ze strony OUN                      | 10            | 2,64      |
| ospa                               | 5             | 1,32      |
| osteopenia                         | 4             | 1,05      |
| zmiany skórne/alergiczne/wysypka   | 13            | 3,43      |
| otyłość                            | 6             | 1,58      |
| wypadanie włosów                   | 3             | 0,79      |
| zespół MAS                         | 1             | 0,26      |
| podwyższone ALT/AST                | 15/12         | 3,96/3,17 |
| leukopenia                         | 10            | 2,64      |
| inne                               | 8             | 2,11      |

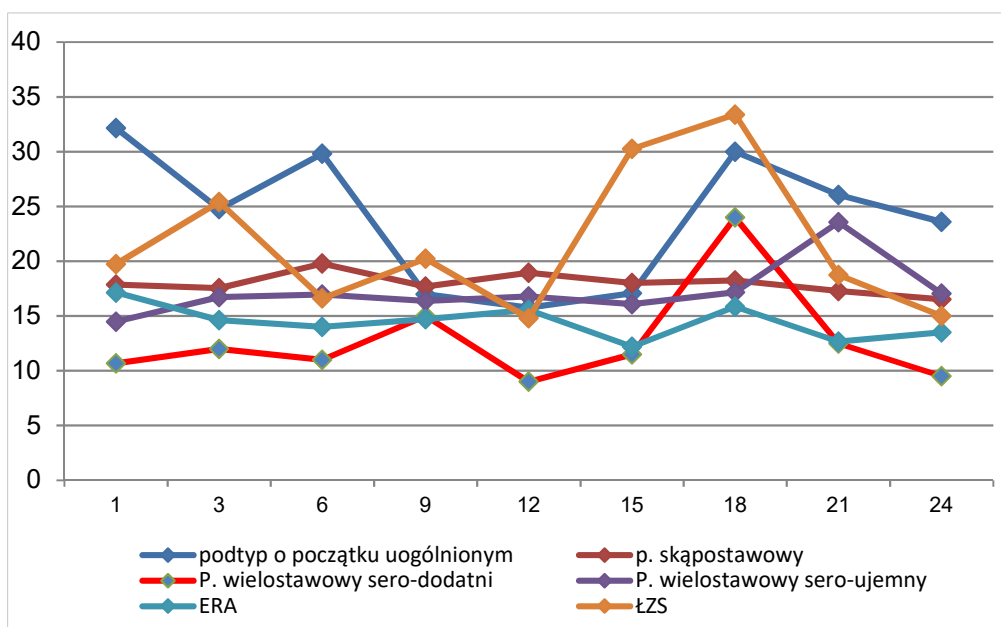
Najwięcej objawów niepożądanych dotyczyło przewodu pokarmowego – 12,96 %, następnie infekcji wymagających hospitalizacji - 8,20 %. Zmiany skórne w postaci najczęściej wysypek alergicznych zaobserwowano u 13 chorych (3,43%). U 10 pacjentów wystąpiła leukopenia (2,64%).

U części pacjentów wystąpił więcej niż jeden objaw niepożądany (Tabela nr LXXIV).

Laboratoryjnej oceny bezpieczeństwa zastosowanego leczenia u pacjentów z MIZS w prezentowanej pracy, dokonano na podstawie analizy wyników badań diagnostycznych: stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (ALT, AST), kreatyniny w surowicy krwi oraz parametrów morfologii krwi (WBC, HGB, PLT).

**Tabela LXXV. Średnie wartości ALT podczas 24-miesięcznej obserwacji w trakcie farmakoterapii.**

| Podtyp MIZS/ mce              | 1     | 3     | 6     | 9     | 12    | 15    | 18    | 21    | 24    |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 32,15 | 24,76 | 29,83 | 17,00 | 15,76 | 17,08 | 30,00 | 26,07 | 23,60 |
| skąpostawowy                  | 17,88 | 17,55 | 19,79 | 17,71 | 18,94 | 18,01 | 18,26 | 17,29 | 16,53 |
| wielostawowy sero-dodatni     | 10,67 | 12,00 | 11,00 | 15,00 | 9,00  | 11,50 | 24,00 | 12,50 | 9,50  |
| wielostawowy sero-ujemny      | 14,49 | 16,74 | 16,97 | 16,38 | 16,80 | 16,09 | 17,16 | 23,57 | 17,05 |
| ERA                           | 17,14 | 14,63 | 14,00 | 14,71 | 15,56 | 12,20 | 15,86 | 12,67 | 13,50 |
| ŁZS                           | 19,75 | 25,40 | 16,60 | 20,25 | 14,80 | 30,25 | 33,40 | 18,75 | 15,00 |

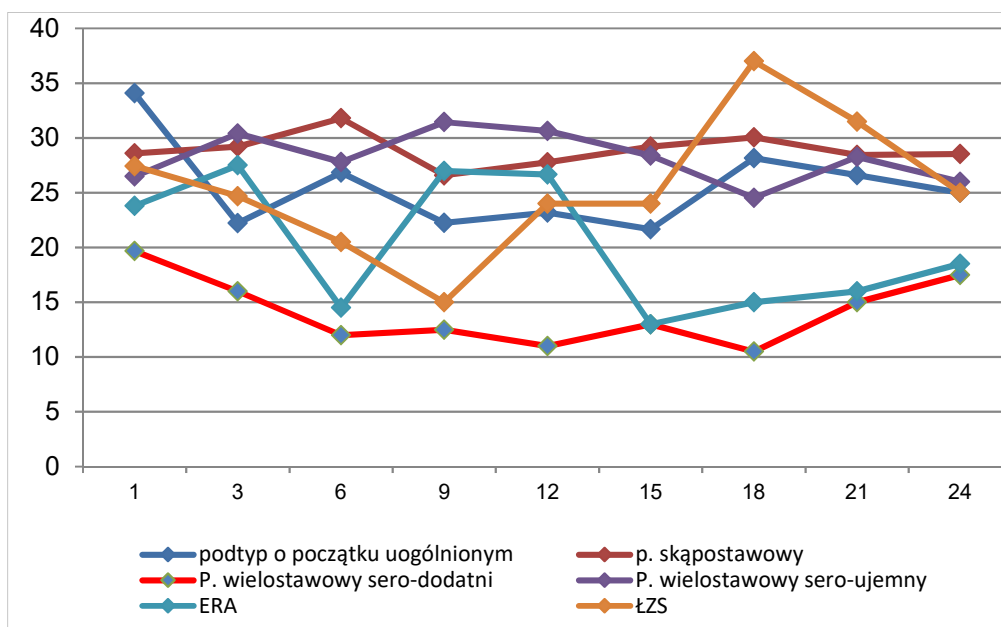


**Rycina 36. Dynamika zmian stężenia ALT w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.**

Średnie stężenia ALT mieściły się w zakresach wartości referencyjnych przez cały okres 24-miesięcznej obserwacji, we wszystkich podtypach MIZS. Najwyższą średnią wartość podczas pierwszej wizyty kontrolnej, po wprowadzeniu leczenia, odnotowano w podtypie układowym - 32,15 U/L, a najniższą w postaci wielostawowej sero-dodatniej – 10,67 U/L. W 18 miesiącu obserwacji zaobserwowano przejściowy wzrost, mieszczący się jednak w granicach normy, średniego stężenia enzymu u pacjentów z podtypem skąpostawowym, ŁZS, postacią wielostawową zarówno sero-dodatnią jak i sero-ujemną.

**Tabela LXXVI. Średnie wartości AST pacjentów z MIZS w trakcie leczenia.**

| Podtyp MIZS/ mce              | 1     | 3     | 6     | 9     | 12    | 15    | 18    | 21    | 24    |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| podtyp o początku uogólnionym | 34,08 | 22,22 | 26,83 | 22,25 | 23,20 | 21,67 | 28,14 | 26,60 | 25,00 |
| skąpostawowy                  | 28,60 | 29,21 | 31,80 | 26,59 | 27,76 | 29,22 | 30,06 | 28,44 | 28,52 |
| wielostawowy sero-dodatni     | 19,67 | 16,00 | 12,00 | 12,50 | 11,00 | 13,00 | 10,50 | 15,00 | 17,50 |
| wielostawowy sero-ujemny      | 26,50 | 30,41 | 27,80 | 31,44 | 30,64 | 28,40 | 24,53 | 28,28 | 26,00 |
| ERA                           | 23,81 | 27,50 | 14,50 | 27,00 | 26,67 | 13,00 | 15,00 | 16,00 | 18,50 |
| ŁZS                           | 27,44 | 24,67 | 20,50 | 15,00 | 24,00 | 24,00 | 37,00 | 31,50 | 25,00 |

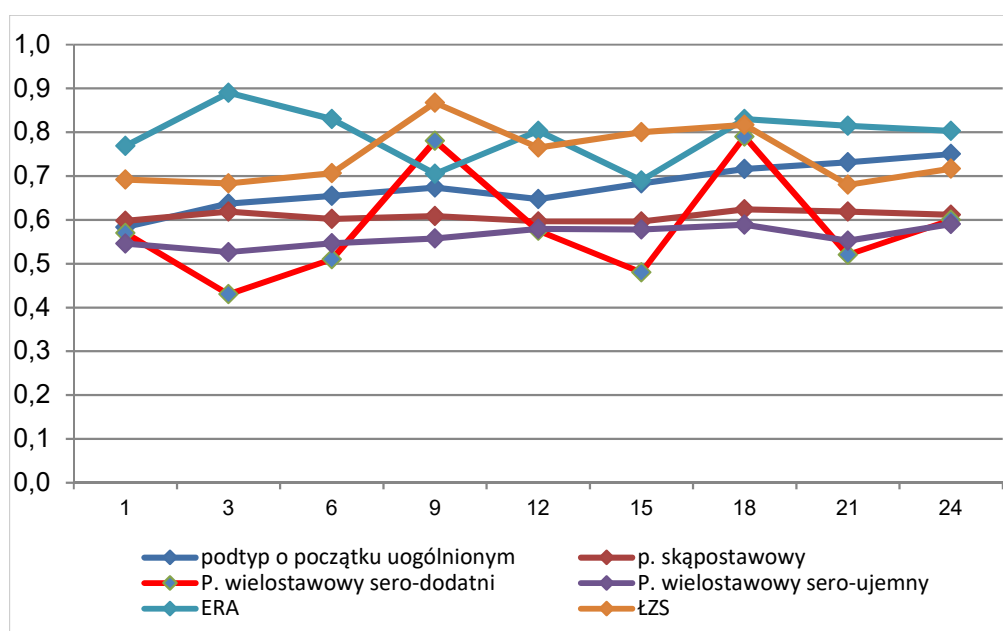


**Rycina 37. Dynamika zmian stężenia AST w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.**

Średnie stężenia AST, podobnie jak ALT zawierały się w zakresach wartości referencyjnych w całym okresie obserwacji. W 18 miesiącu zaobserwowano wzrost średniej wartości stężenia AST, ale nie przekraczający 40 U/L, u pacjentów z ŁZS. Wynika to z przemijającego wzrostu enzymu u kilku pacjentów z tym podtypem MIZS.

**Tabela LXXVII. Średnie wartości kreatyniny u pacjentów z MIZS podczas 24-miesięcznej obserwacji w trakcie farmakoterapii.**

| Podtyp MIZS/<br>mce           | 1    | 3    | 6    | 9    | 12   | 15   | 18   | 21   | 24   |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| podtyp o początku uogólnionym | 0,58 | 0,64 | 0,65 | 0,67 | 0,65 | 0,68 | 0,72 | 0,73 | 0,75 |
| skąpostawowy                  | 0,60 | 0,62 | 0,60 | 0,61 | 0,60 | 0,60 | 0,62 | 0,62 | 0,61 |
| wielostawowy sero-dodatni     | 0,57 | 0,43 | 0,51 | 0,78 | 0,58 | 0,48 | 0,79 | 0,52 | 0,60 |
| wielostawowy sero-ujemny      | 0,55 | 0,53 | 0,55 | 0,56 | 0,58 | 0,58 | 0,59 | 0,55 | 0,59 |
| ERA                           | 0,77 | 0,89 | 0,83 | 0,71 | 0,80 | 0,69 | 0,83 | 0,82 | 0,80 |
| ŁZS                           | 0,69 | 0,68 | 0,71 | 0,87 | 0,77 | 0,80 | 0,82 | 0,68 | 0,72 |



**Rycina 38. Dynamika zmian stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie leczenia.**

Wartości stężeń kreatyniny u wszystkich pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii podczas dwuletniej obserwacji zawierały się w granicach wartości referencyjnych. Powtarzalność średnich wartości kreatyniny podczas kolejnych wizyt kontrolnych, cechowała pacjentów z podtypem skąpostawowym i wielostawowym RF – ujemnym. Większą dynamikę zmian stężeń kreatyniny, choć nadal mieszczących się w zakresie wartości referencyjnych, zaobserwowano u pacjentów z ŁZS i postacią systemową.

Objawem niepożądanym u 10 pacjentów (2,64%) była łagodna leukopenia, która towarzyszyła infekcjom wirusowym. Skutków ubocznych stosowanej farmakoterapii w obrazie morfologii krwi, w postaci małopłytkowości, czy niedokrwistości nie stwierdzono u żadnego pacjenta podczas całego okresu obserwacji.

## V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to najczęściej występująca postać zapalnych układowych chorób tkanki łącznej wieku rozwojowego o złożonej etiopatogenezie [24]. Jest to heterogenna jednostka chorobowa. Wyróżnia się 7 podtypów tego schorzenia, z których każdy wykazuje swoje własne cechy kliniczne, genetyczne i immunologiczne.

Długotrwały proces zapalny może prowadzić do nieodwracalnych zmian destrukcyjnych i deformacji zajętych stawów, niepełnosprawności i inwalidztwa.

Szybka diagnoza umożliwia wczesne wdrożenie farmakoterapii, zmniejszenie lub zahamowanie aktywności procesu zapalnego, zatrzymanie progresji zmian kostno-stawowych i narządowych. Szeroka symptomatologia MIZS stwarza problemy diagnostyczne, zwłaszcza we wczesnej fazie choroby. Wynika to z różnorodności objawów klinicznych poszczególnych podtypów, co wymaga odrębnej diagnostyki różnicowej każdego podtypu [123,124].

Rozpoznanie MIZS opiera się głównie na objawach klinicznych, ze znaczącym wsparciem diagnostyki laboratoryjnej.

Badania laboratoryjne są pomocne w diagnostyce różnicowej MIZS, ocenie aktywności choroby, ocenie odpowiedzi na leczenie, niektóre mają znaczenie predykcyjne, służą również lepszemu zrozumieniu patogenezы choroby [67].

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny wartości diagnostycznej analizowanych parametrów laboratoryjnych w rozpoznaniu MIZS, monitorowaniu leczenia i aktywności procesu zapalnego. Badanie podzielono na dwie części. Pierwsza część dotyczy analizy panelu badań laboratoryjnych służących rozpoznaniu MIZS, zróżnicowaniu podtypu oraz ocenie nasilenia toczącego się procesu zapalnego. Druga część to ocena skuteczności wprowadzonej farmakoterapii, monitorowanie leczenia i ocena aktywności procesu chorobowego i możliwych powikłań narządowych.

W badaniu własnym przeanalizowano dane kliniczne 403 pacjentów z MIZS leczonych od 01.01.2012 do 31.03.2022 w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym w Bydgoszczy. Rozpoznanie MIZS ustalono zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ILAR) z 2001 roku z Edmonton. Warunkiem koniecznym do postawienia diagnozy jest wykluczenie innych przyczyn obserwowanych objawów klinicznych (tzw. lista wykluczeń). W tym celu pacjentom wykonano szereg badań laboratoryjnych m.in. posiewy krwi w hodowli tlenowej i beztlenowej, posiew moczu, kału, u części pacjentów



posiew płynu stawowego, próbę tuberkulinową, badania w kierunku zakażenia wirusami HCV, HBS, CMV, HIV, EBV. W surowicach pacjentów poszukiwano również przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* (w klasie IgM i IgG), przeciwciał przeciw *Chlamydia Trachomatis* (IgM, IgG), *Mycoplasma pneumoniae* (IgA, IgM), a także przeciwciał w klasie IgA i IgG przeciw *Yersinia pseudotuberculosis* i *Yersinia enterocolitica*. Ujemne wyniki wyżej wymienionych badań pozwoliły wykluczyć infekcyjne tło zapalenia stawów.

Stosunek osób płci żeńskiej do płci męskiej w badanej grupie wyniósł 1,56 : 1. Średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania to 9,3 lat.

Pacjenci reprezentowali wszystkie podtypy choroby. Odsetek poszczególnych podtypów MIZS przedstawiał się następująco: największą liczbę stanowili pacjenci z MIZS o początku skąpostawowym 61,8%, następnie wielostawowym 20,8%, w tym 19,6% pacjentów z RF ujemnym i 1,2% z RF dodatnim. Podtyp o początku uogólnionym obejmował 6,9% badanych, z ERA 5,7 % i 4% z ŁZS. Najmniej liczną grupę, bo tylko 3 pacjentów (0,7%), stanowili pacjenci z podtypem niezróżnicowanym. Okres obserwacji tych chorych nie był na tyle długi, by dokładnie sprecyzować rozpoznanie. Ze względu na niską liczebność, grupy tej nie poddano dalszym analizom statystycznym.

Podobny udział procentowy podtypów MIZS przedstawił w swojej pracy z 2014 roku Żuber i wsp. [125]. Najliczniej reprezentowaną grupą pacjentów (51,9%) byli chorzy z postacią skąpostawową, a stosunek płci żeńskiej do męskiej wynosił 1,2 : 1.

MIZS jest przewlekłą artropatią, ujawniającą się częściej u kobiet niż u mężczyzn. Wyjątek stanowi postać MIZS przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgien. Predyspozycja płci żeńskiej wynika najprawdopodobniej ze stymulującego działania estrogenów na układ immunologiczny [126].

W długoterminowym badaniu retrospektywnym (2002-2015), w jednym z ośrodków referencyjnych reumatologii dziecięcej we Francji, gdzie zachorowalność na MIZS wynosi 3,2 na 100 tys. pacjentów rocznie, najczęściej diagnozowanym podtypem MIZS był również skąpostawowy MIZS, następnie ERA, podtyp układowy i wielostawowy. Średnia wieku pacjentów wynosiła 4,6 lat, a stosunek dziewcząt do chłopców 1,68:1[127].

Podobnie w Europie i Ameryce najczęściej w ok. 60%, diagnozowana jest postać skąpostawowa, natomiast w Afryce Południowej i Azji postacię wielostawową i układową [128]. Procentowy rozkład podtypów MIZS w różnych krajach przedstawia tabela nr LXXVIII.

Różnice częstości występowania poszczególnych podtypów MIZS wynikają głównie z odrębności etnicznych, uwarunkowań genetycznych i środowiskowych [4,129].

**Tabela LXXVIII. Procentowy rozkład podtypów MIZS w różnych krajach [125,129,130,131,132,133,134,135,136,137].**

|                                | skąpostawowy | wielostawowy | systemowy | ERA   | ŁZS  | niezróżnicowany |
|--------------------------------|--------------|--------------|-----------|-------|------|-----------------|
| Egipt<br>2009 [130]            | 41,3%        | 34,7%        | 24%       | 0%    | 0%   | 0%              |
| Hiszpania<br>2010 [131]        | 51%          | 12,4%        | 6,9%      | 12,4% | 6,2% | 11,1%           |
| Turcja<br>2011 [132]           | 41%          | 23,5%        | 14,5%     | 18,9% | 2,1% | 0%              |
| Tajwan<br>2012 [133]           | 23,1%        | 16,4%        | 19%       | 37,4% | 1,5% | 2,6%            |
| Polska<br>2014 [125]           | 51,9%        | 22,5%        | 7,2%      | 13,4% | 1,7% | 3,3%            |
| Indie<br>2016 [134]            | 24,2%        | 41,9%        | 32,3%     | 1,6%  | 0%   | 0%              |
| Arabia Saudyjska<br>2016 [135] | 28%          | 29,3%        | 36,5%     | 1,2%  | 5%   | 0%              |
| Irak<br>2019 [136]             | 48,1%        | 36,6%        | 9,6%      | 5,7%  | 0%   | 0%              |
| Szwecja<br>2019 [137]          | 44,7%        | 20,7%        | 2,8%      | 8,8%  | 6,8% | 16,3%           |
| Jordania<br>2021 [129]         | 54,7%        | 12,4%        | 17,1%     | 7,1%  | 8,7% | 0%              |

Do tej pory nie zidentyfikowano w pełni swoistego markera dla MIZS, prezentującego zadowalającą czułość i swoistość diagnostyczną. Trwają badania nad udoskonalaniem metod badawczych, wprowadzaniem testów wyższej generacji, w celu poprawy algorytmu diagnostycznego MIZS [67].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania i klasyfikacji MIZS wg ILAR, markerami, które odzwierciedlają proces zapalny są CRP i OB. Nie stanowią one podstaw do rozpoznania MIZS, ze względu na brak swoistości diagnostycznej, natomiast są przydatne w monitorowaniu leczenia i ocenie aktywności procesu zapalnego. Parametry te są jedną z 4 zmiennych wskaźnika JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity), oceniającego aktywność MIZS, jak również jednym z kryteriów klinicznych nieaktywnej choroby [4,63].

W przedstawianej pracy, analiza wyników CRP badanych pacjentów w początkowym okresie choroby, wykazała wysokie wartości, sięgające nawet 396,34 mg/l u pacjentów z MIZS o początku uogólnionym. Średnia wartość białka C-reaktywnego u tychże pacjentów była istotnie wyższa, niż w pozostałych podtypach i wynosiła 109,87 mg/l. Podwyższone wartości CRP obserwowano również u ponad połowy (60%) pacjentów z podtypem wielostawowym sero-dodatnim, a także w mniejszym stopniu u badanych z MIZS wielostawowym sero-ujemnym (51,9%). Porównując jednak wartości średniego stężenia CRP w tych podtypach stwierdzono ponad pięciokrotnie mniejsze wartości stężenia CRP niż w postaci uogólnionej.

Prace autorstwa Sarkar i wsp., Tien-Chi i wsp., Huang i wsp., Rutkowska-Sak i wsp. dostarczają podobnych wniosków [55,138,139,140]. Znacząco wyższe wartości białka C-reaktywnego, wspomniani autorzy odnotowali u chorych z postacią układową MIZS w porównaniu z pozostałymi podtypami choroby. Natomiast pacjenci z postacią skąpostawową wykazywali prawidłowe lub nieznacznie podwyższone wyniki CRP, mimo toczącego się procesu zapalnego. Spośród 403 badanych pacjentów w WSD w Bydgoszczy, 247 uzyskało prawidłowy wynik tego markera zapalnego. Najczęściej byli to pacjenci z podtypem skąpostawowym (73,1%). Wśród tej grupy badanej, 67 pacjentów (26,9%) uzyskało nieznacznie podwyższony wynik CRP. U połowy pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i 34,8 % chorych z zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych stwierdzono miernie podwyższony marker zapalny - CRP.

Pacjenci z postacią układową MIZS wykazywali również wysokie wartości, istotnie wyższe niż w pozostałych podtypach, drugiego z analizowanych markerów stanu zapalnego - OB, choć w mniejszym odsetku niż w przypadku CRP (85,7% : 92,9%). Podobne dane przedstawiają Shakeel i wsp. u których zależność ta wynosi 89% : 100% [139,141].

Poziomy OB powyżej zakresu wartości referencyjnych odnotowano u wszystkich pacjentów z postacią wielostawową sero-dodatnią, u 55,1% chorych z podtypem wielostawowym sero-ujemnym, a u pacjentów z pozostałymi podtypami z częstością powyżej 30%. Średnie wartości OB w postaci układowej i skąpostawowej wynosiły 63,32 mm/h i 17,17 mm/h i były niższe niż prezentowane w badaniach np. Tien- Chi i wsp. (89 mm/h, 52 mm/h), oraz Sumantra i wsp. (120 mm/h, 55,5 mm/h) [139].

Już wcześniejsze badania Wolfa i wsp. Lane i wsp. wykazały, że CRP jest lepszym i bardziej stabilnym wskaźnikiem procesu zapalnego niż OB [142,143]. Badania wspomnianych autorów, przeprowadzone u 774 pacjentów z RZS dowiodły, że CRP jest wykładnikiem ostrej fazy,

natomiast OB jest bardziej pomocne w monitorowaniu aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie. Wielkości efektu dla zmian CRP były nieco większe niż w przypadku OB w badaniach wykonanych w 4 – 8 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, natomiast wielkości efektu dla zmian OB były znacznie większe po 12, 14 i 24 tygodniach od początku leczenia. Fakt ten potwierdzili również inni badacze np. Yeh i wsp., Wu JT i wsp. [144,145].

W badaniu retrospektywnym mającym na celu zbadanie poziomu zgodności i trafności diagnostycznej, przeprowadzonym przez okres jednego roku we Francji, wykazano, że spośród prawie 6000 hospitalizowanych pacjentów, 67% miało zgodne wyniki CRP i OB, tzn. oba podwyższone lub oba w normie. U pacjentów z niezgodnymi wynikami, najczęstszą niezgodnością w 85% był podwyższony OB przy prawidłowym CRP. Na 74 pacjentów z taką niezgodnością tylko 6 miało aktywną chorobę zapalną (tzn. mieli fałszywie ujemne wyniki CRP). U 25 pacjentów z podwyższonym stężeniem CRP, a prawidłowym OB stwierdzono aktywny proces zapalny, (fałszywie ujemne wyniki OB). Analiza ta dowodzi, że znaczna liczba pomiarów OB była fałszywie dodatnia, podczas gdy pomiar białka C-reaktywnego nie dał żadnego fałszywie dodatniego wyniku [146,147].

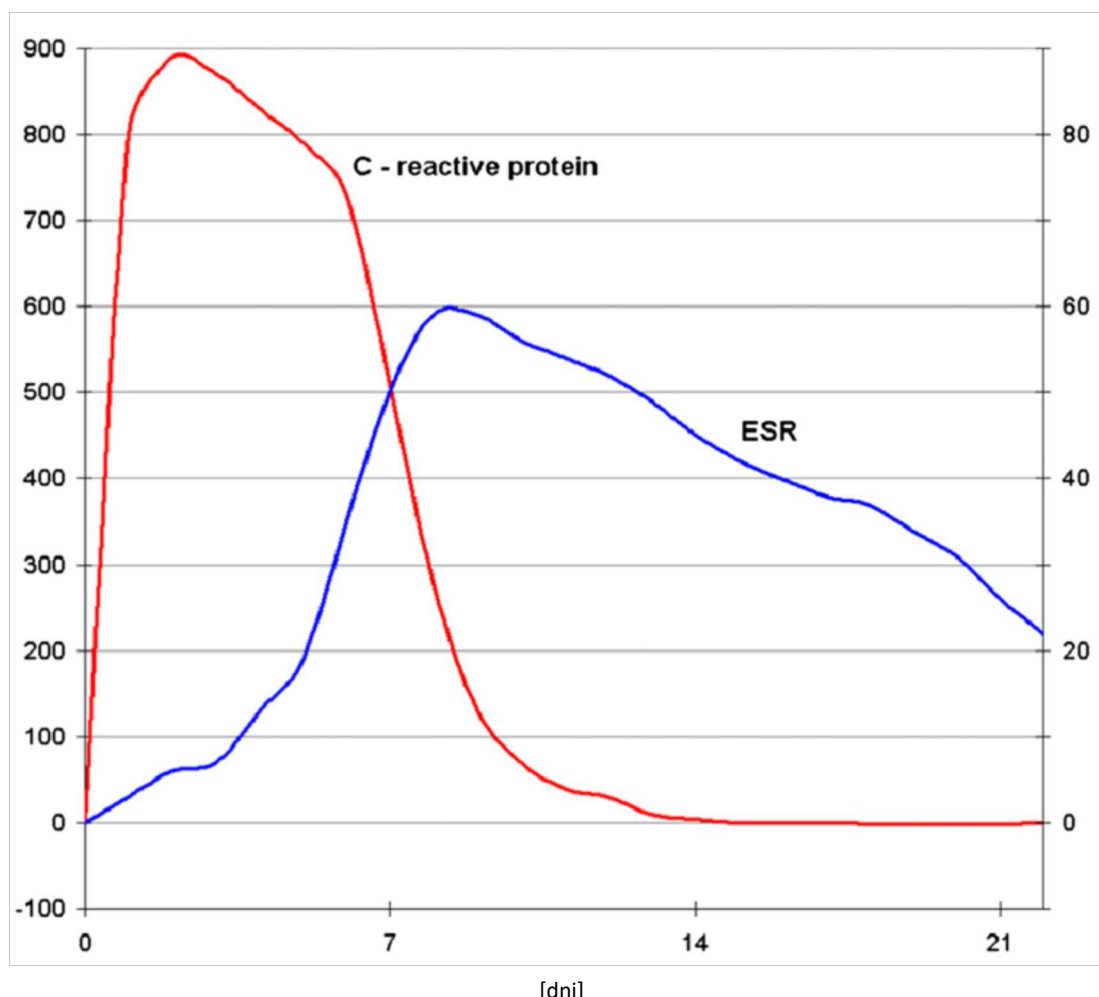
W prezentowanej pracy wyniki stężenia CRP pozostawały w istotnej statystycznie korelacji z wynikami OB. Ponad 70% badanych pacjentów miało zgodne wyniki CRP i OB, tzn. oba podwyższone (77,1%), lub oba w normie (71%). Niezgodność w postaci podwyższonego OB przy prawidłowym CRP stwierdzono w 22,9% przypadkach, natomiast sytuację odwrotną tzn. podwyższone CRP przy prawidłowym OB odnotowano w 22,2 %. Podwyższone CRP przy obniżonym OB zaobserwowano tylko u jednego pacjenta (0,7%). Powyższe dane, zarówno Calderon i wsp. jak i prezentowanej analizy, potwierdzają fakt, że CRP ma bardzo wysoką ujemną wartość predykcyjną dla aktywnego procesu zapalnego [146].

Przewaga pomiaru CRP nad OB wynika również z faktu, iż OB jest jedynie pośrednim testem przesiewowym, oceniającym zwiększone stężenie białek ostrej fazy. Wartość OB jest wykładnikiem nie tylko poziomu białek zapalnych, ale również innych białek, które wpływają na rulonizację i agregację krwinek czerwonych np. immunoglobulin [84,144].

Szacuje się, że około 60-70% wzrostu OB można przypisać fibrynogenowi (białko ostrej fazy) i immunoglobulinom. Fibrynogen ze względu na neutralizujący wpływ na kwas sjałowy w erytrocytach hamuje rulonizację i agregację erytrocytów [148,149].

Zaletą CRP nad OB jest również szybsza dynamika zmian w odpowiedzi na bodziec zapalny. CRP wzrasta w ciągu 4 godzin po zadziałaniu odpowiedniego bodźca, osiąga szczyt

w ciągu 24-72 godzin i szybko wraca do normy po ustąpieniu bodźca sprawczego. Dlatego białko C-reaktywne jest parametrem, który odzwierciedla aktualnie toczący się proces zapalny. Dynamikę zmian poziomu obu markerów procesu zapalnego obrazuje rycina nr 39, [149,150,151].



**Rycina 39. Dynamika zmian CRP i OB po zadziałaniu bodźca aktywującego proces zapalny [150,151].**

Ponadto CRP jest stabilnym parametrem. Oznaczenie można wykonać w późniejszym czasie, od momentu pobrania próbki krwi od pacjenta, nawet z zamrożonej surowicy bądź osocza [152]. OB natomiast jest parametrem wrażliwym na różne czynniki np. płeć, wiek pacjenta, liczbę i morfologię krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, poziom immunoglobulin w surowicy, hipoalbuminemię spowodowaną np. złym odżywianiem i utratą białka np. w zespole nerczycowym, otyłość, urazy, leki, choroby tarczycy i in. [84,148,149].

Istotny wpływ na wynik OB ma również faza przedanalityczna, głównie niewłaściwe pobranie materiału (zbyt silny ucisk, niewystarczające wymieszanie próbki), czas i temperatura

transportu próbek do badań, wibracje lub niewłaściwy kąt nachylenia kapilary podczas wykonywania badania [153].

W prezentowanej pracy wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami dotyczące wyników OB. W grupie kobiet wyniki OB były wyższe w porównaniu z grupą mężczyzn (śr. wynik K 24,89 : M 20,53). Prezentowane wyniki potwierdzają doniesienia literatury o wpływie wieku i poziomu hemoglobiny na szybkość opadania erytrocytów [144,153]. Wraz z wiekiem i nasileniem niedokrwistości badanych pacjentów zaobserwowano równoczesny wzrost wartości OB.

Analiza wyników CRP w badanej populacji chorych z MIZS nie wykazała natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami. Wykazano również niewielką korelację stężeń tego parametru diagnostycznego z wiekiem pacjentów, oraz stężeniem hemoglobiny.

Pomimo, że żaden ze wskaźników zapalnych, nie może być użyty do postawienia rozpoznania MIZS, stanowią one ważny element w schemacie diagnostycznym. Analiza markerów ostrej fazy, łącznie z oceną kliniczną pacjenta, służy ocenie reakcji zapalnej, monitorowaniu aktywności procesu zapalnego, różnicowaniu aktywnej fazy choroby z infekcją, a także ocenie rokowania. Obecność podwyższonych wartości tych biomarkerów zapalnych w momencie rozpoznania choroby, stanowi czynnik złego rokowania.

Prezentowane w badaniu własnym wyniki, sugerują, że białko CRP jest lepszym niż OB markerem, odzwierciedlającym nasilenie toczącego się aktualnie procesu zapalnego, niezależnym od różnic fizjologicznych (płeć, wiek), czy występowania niedokrwistości.

Dotychczasowe badania kliniczne wykazały cenną wartość diagnostyczną innych, poza klasycznymi (CRP, OB) wskaźników zapalnych. Biomarkerami, które mogłyby znaleźć zastosowanie w codziennej, rutynowej diagnostyce MIZS są np. surowiczy amyloid A (SAA), MMP-3, kalprotektyna (sCa; białko S100/A8/A9) [81,85,154]. Wspomniane biomarkery mają wartość diagnostyczną, zarówno w ocenie nasilenia procesu zapalnego, jak również ocenie skuteczności leczenia i ryzyka wystąpienia odległych powikłań choroby. W badaniu Dev S, Singh A wykazano, że SAA ma wyższą czułość i swoistość niż CRP i OB jako marker aktywności choroby [154]. Kalprotektyna pozwala dodatkowo, na skuteczne zróżnicowanie podtypu układowego MIZS z chorobą nowotworową. Jest także obiecującym biomarkerem, którego stężenie koreluje z aktywnością choroby i poziomem CRP i OB. Prognozuje również nawrót choroby po odstawieniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych [155,156].

Znaczenie wspomnianych markerów wzrasta dodatkowo, przy jednoczesnym ich oznaczaniu z białkiem CRP wysokoczułymi metodami [81,84,85,154].

Wnioski analizy własnej jak i przytoczonych powyżej doniesień literatury, sugerują potrzebę dalszych, międzynarodowych badań z udziałem większych grup pacjentów, w celu poszukiwania bardziej swoistego markera zapalnego dla MIZS. Pozwoliłoby to uwzględnić wyniki badań laboratoryjnych w kryteriach służących rozpoznaniu choroby.

Układowym chorobom tkanki łącznej towarzyszą objawy hematologiczne.

Analizując poziom leukocytów u badanych pacjentów, stwierdzono znaczne zróżnicowanie wyników. Badani prezentowali wyniki WBC na wszystkich poziomach: 92,3% wyników mieściło się w zakresach wartości referencyjnych, 4,5 % było poniżej tych zakresów, natomiast u 3,3% pacjentów stwierdzono wysoką leukocytozę. Najwyższy poziom białych krwinek występował u chorych z postacią układową, ze średnią WBC rzędu 15,89 K/uL. Leukocytoza powyżej 20,0 K/uL wystąpiła u 5 pacjentów tej grupy MIZS. W podtypie skąpostawowym, 93,6% badanych miało prawidłowe, lub nieznacznie podwyższone wyniki WBC (0,8%), natomiast 5,6% prezentowało wyniki poniżej wartości referencyjnych.

Wykładnikami stanu zapalnego w morfologii krwi oprócz leukocytozy są: niedokrwistość i nadpłytkowość.

W analizie własnej u 107 pacjentów (26,8%) występowało obniżone stężenie hemoglobiny, najczęściej, bo u 60% pacjentów z podtypem wielostawowym sero -ujemnym i u 57,1 % chorych z podtypem układowym. Najniższy odsetek pacjentów z niedokrwistością stwierdzono w postaci skąpostawowej (20,1%) i u pacjentów z ERA (21,7%).

Niedokrwistość w przebiegu MIZS jest zwykle łagodna, normo- lub mikrocytarna. Ma najczęściej charakter niedokrwistości chorób przewlekłych (Anemia of Chronic Disease, ACD) [84]. Chociaż mechanizmy leżące u podłoża ACD nie są do końca poznane, najprawdopodobniej kluczową rolę w patogenezie odgrywają cytokiny prozapalne wytwarzane przez limfocyty T, monocyty i makrofagi:  $INF\gamma$ ,  $TNF-\alpha$ , IL-1, IL-6. Wpływając na proces erytropoezy: m.in. blokada ekspresji receptorów dla erytropoetyny, zmniejszenie dostępności żelaza dla erytropoezy, hamowanie procesów różnicowania i proliferacji progenitorowych komórek linii erytropoetycznej, cytokiny prozapalne zmniejszają produkcję erytrocytów w szpiku i skracają czas przeżycia krwinek czerwonych [84,157,158].

Analiza wyników własnych wykazała korelację stopnia niedokrwistości z aktywnością choroby i wynikiem OB. Pacjenci z nasilonym procesem zapalnym, wyrażonym wysokim OB, wykazywali w morfologii krwi istotnie obniżony poziom hemoglobiny.

Nadpłytkowość stwierdzono u ¼ badanych pacjentów, najliczniej u badanych z podtypem wielostawowym-RF-dodatnim i z podtypem o początku uogólnionym, a także u chorych z ŁZS. Największe wartości PLT wykazywali pacjenci z podtypem o początku uogólnionym, ze średnią 476,68 K/uL i najwyższą wartością 1524,0 K/uL, oraz dzieci z MIZS wielostawowym sero-dodatnim (średnia wartość PLT 448,4 K/uL).

Wykładnikiem toczących się procesów autoimmunologicznych w MIZS jest obecność różnych autoprzeciwciał we krwi i płynie stawowym.

Do 2010 roku czynnik reumatoidalny (RF) był jedynym markerem serologicznym, uwzględnianym w kryteriach klasyfikacyjnych chorób reumatoidalnych [159]. Wykrycie RF nie upoważnia do rozpoznania MIZS, a jego brak nie jest równoznaczny z wykluczeniem MIZS. Czynnik reumatoidalny jest natomiast konieczny do zróżnicowania podtypu wielostawowego na: sero-dodatni z obecnym czynnikiem RF i sero-ujemny, bez obecności czynnika RF we krwi. We wczesnym okresie choroby obecność RF IgM stwierdza się tylko u ok. 4-14% chorych [108,160,161]. Do 3 lat od zachorowania, czułość diagnostyczna tego markera nie przekracza 63%, dlatego rola RF jako markera MIZS jest mocno ograniczona [162]. Drugim ograniczeniem jest niska swoistość diagnostyczna. Czynnik reumatoidalny jest obecny w chorobach reumatycznych, infekcyjnych, nowotworowych i in. Dodatni RF stwierdza się również u osób zdrowych [163].

Analiza wyników czynnika RF IgM u pacjentów w prezentowanej pracy wykazała pozytywność tego markera serologicznego tylko u 10 spośród 390 badanych. Sero-dodatni byli wszyscy pacjenci z MIZS wielostawowym (5 osób) i 2,1% pacjentów z podtypem skąpostawowym.

Prezentowane w niniejszej pracy dane są zgodne z doniesieniami innych badaczy. Aoust i wsp. badając 67 pacjentów z MIZS wykazali jego 10% częstość występowania tylko u pacjentów z wielostawową postacią [127]. Podobnie, doniesienia Huanga i wsp. informują o dodatnim RF u 18, spośród 202 badanych pacjentów z MIZS [140]. U 11 z nich rozpoznano postać wielostawową, pozostali reprezentowali postać niezróżnicowaną. Menon i wsp. wykazali pozytywność RF tylko w dwóch przypadkach MIZS wielostawowego (3,2%). W pozostałych podtypach MIZS nie wykryto obecności czynnika reumatoidalnego [134].



Dane piśmiennictwa [4,69] mówią o obecności czynnika RF u ok. 25% pacjentów z MIZS wielostawowym oraz o braku tego serologicznego markera w postaci uogólnionej. Inne dane prezentuje analiza retrospektywna, przeprowadzona przez Shakeel i wsp. [141]. Wskazuje ona podtyp skąpostawowy jako najczęściej sero-dodatni (42%), następnie MIZS wielostawowy w 32% i 22% częstość w MIZS o początku uogólnionym.

Częstotliwość występowania czynnika RF u pacjentów w prezentowanej pracy była znacznie niższa (2,6%), w porównaniu ze zgłaszaną częstością od 6,6% do nawet 32% w innych badaniach [69,108,141,160,161].

Czynnik RF wykrywa się najczęściej u nastoletnich dziewcząt. Obraz kliniczny choroby przypomina wówczas RZS [4].

W analizie własnej nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między kobietami i mężczyznami, dotyczącej pozytywnych wyników RF. Obecność czynnika RF wykazano u 3,3% kobiet, podczas gdy u mężczyzn występował on z częstością 1,3%.

Dodatni RF IgM w surowicy chorych z MIZS prognozuje cięższy przebieg choroby, podobny do RZS u dorosłych, czyli seropozytywną wielostawową postać MIZS. Istnieje korelacja między wyższymi stężeniami RF, a objawami ogólnoustrojowymi, zapaleniem naczyń (głównie RF IgG), cięższym przebiegiem choroby (RF IgA), ale wykorzystanie RF w monitorowaniu aktywności choroby lub odpowiedzi na leczenie pozostaje kontrowersyjne [6,69,148]. Mota i wsp. przeanalizowali w swoich badaniach stężenia czynnika RF na początku choroby i w trakcie leczenia z zastosowaniem DMARDs i inhibitorów TNF $\alpha$  [101]. Przy dobrej odpowiedzi na zastosowaną terapię zaobserwowali spadek stężenia RF. Jednak ze względu na niską swoistość tego markera, oznacza się go jedynie w początkowym okresie choroby i bardzo często w połączeniu z innymi wskaźnikami serologicznymi np. przeciwciałami anti-CCP.

W większości laboratoriów rutynowe oznaczenia czynnika reumatoidalnego dotyczą tylko klasy IgM. By zwiększyć swoistość oznaczeń tego markera, wprowadza się rozszerzony panel testu, oznaczając jednocześnie czynnik RF w klasie IgM i klasie IgA metodą ELISA. Obecność obu klas jest swoista dla MIZS i RZS, natomiast rzadko wykrywa się kompleks IgA + IgM w innych chorobach reumatycznych. Te obiecujące doniesienia potwierdzili w swoich badaniach Fischer i wsp, oraz Syed i wsp. [6,164]. Wykazali oni poprawę swoistości oznaczeń czynnika RF, w przypadku kompleksowego oznaczania obu klas jednocześnie. Około 50%

badanych przez nich dzieci z MIZS była RF dodatnia. Obecność RF IgA powiązali dodatkowo z cięższym przebiegiem choroby i częstszym występowaniem nadżerek.

Lipińska, Smolewska i wsp. badając 79 pacjentów z MIZS zaobserwowali częstsze występowanie RF IgA (24%) niż RF IgM (15%). Czynn timerumatoidalny w klasie IgA najczęściej wykrywano w przypadku trwania choroby powyżej 12 miesięcy w postaci skąpostawowej (39%), przy znacznej aktywności procesu reumatoidalnego. Czułość RF IgA określili na 24%, a swoistość na 95,5% [99]. Zasadne staje się więc wprowadzenie zmian dotyczących oznaczania czynn timerumatoidalnego, również w klasie IgA u chorych z MIZS, w celu poprawy swoistości, a tym samym skuteczności oznaczeń.

Nowszym i obiecującym markerem serologicznym MIZS są autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom lub peptydom-ACPA [165,166]. Obecność tych przeciwciał, mimo niewielkiej czułości (41-82%) charakteryzuje się dużą swoistością (ok. 98%) [108,160,161,167]. Rozbieżności wynikają z różnorodności badanych grup, odmienności stosowanych do badań odczynników (różny rodzaj epitopów antygenów reagujących z autoprzeciwciałami), jak również różnych wartości stężeń przyjmowanych jako punkt odcięcia.

Autoprzeciwciała te wykrywa się rzadziej w innych jednostkach chorobowych, a u ludzi zdrowych są praktycznie niespotykane (Tabela nr LXXIX).

**Tabela LXXIX. Przeciwciała anty-CCP w różnych jednostkach chorobowych [108,161,167].**

| Jednostka chorobowa                  | Częstość występowania |
|--------------------------------------|-----------------------|
| Reumatoidalne zapalenie stawów       | 62-57 %               |
| Mieszana choroba tkanki łącznej      | 11-16 %               |
| Twardzina układowa                   | 9 %                   |
| Toczeń rumieniowaty układowy         | 7-17 %                |
| Zapalenie wielomięśniowe             | 13 %                  |
| Gruźlica płuc                        | 32-37 %               |
| Infekcja HIV                         | 8-15 %                |
| Infekcja HBV                         | 0-20 %                |
| Infekcja HCV                         | 0-33 %                |
| Autoimmunologiczne zapalenie wątroby | 9-10 %                |

Rola anty-CCP w diagnostyce MIZS budzi kontrowersje. Wiele badań wykazało, że anty -CCP jest słabym markerem w diagnostyce MIZS, ponieważ tylko dzieci z postacią wielostawową RF

dotadnią mają krążące we krwi autoprzeciwciała anty-CCP [168,169,141]. Avčin i wsp. badając 109 pacjentów z MIZS wykryli dodatnie anty-CCP, w niskim stężeniu tylko u 2 pacjentów. Jeden z nich chorował na MIZS wielostawowe, drugi skąpostawowe [170]. Podobnie Žuber i wsp. obecność przeciwciał anty-CCP odnotowali tylko u 3 dziewczynek (5,8%) z postacią wielostawową RF + [171].

Inni autorzy twierdzą natomiast, że przeciwciała te odgrywają znaczącą rolę w patogenezie i rozwoju uszkodzenia stawów. Ich obecność we wczesnym okresie choroby ma znaczenie prognostyczne. Szansa na rozwój MIZS u osób z wysokimi stężeniami anty-CCP wynosi 69% [172,173,174]. Potwierdzają to obserwacje Low i wsp. [170]. Częstotliwość występowania dodatnich anty-CCP wśród analizowanych przez nich pacjentów wyniosła 77%. Dodatnie anty-CCP wykryto głównie u pacjentów z podtypem wielostawowym RF ujemnym (83%), u 12/16 pacjentów z MIZS wielostawowym RF dodatnim, u 8/13 pacjentów z podtypem skąpostawowym i 8/13 z MIZS uogólnionym [170].

W analizie własnej przeciwciała anty-CCP wykryto we wszystkich podtypach MIZS z różną częstością. Anty -CCP- dodatni byli wszyscy pacjenci z MIZS wielostawowym RF-dodatnim, 21,4% pacjentów z ŁZS, 13,9% z podtypem wielostawowym RF-ujemnym, 11,1 % badanych z ERA, 10,9% z podtypem skąpostawowym i najmniej, bo 8,3% dzieci z MIZS o początku uogólnionym. Nie odnotowano istotnych różnic w wynikach przeciwciał anty-CCP w grupach płci. Średnia wieku pacjentów z dodatnimi wynikami przeciwciał anty-CCP to u kobiet 9,53 lat, u mężczyzn 8,57 lat. Dane dostępnej literatury mówią o starszym wieku pacjentów z MIZS z dodatnimi anty-CCP, niż w prezentowanej pracy. Dewint i wsp. analizując korelację występowania dodatnich wyników anty-CCP w postaci wielostawowej MIZS z wiekiem pacjentów, stwierdzili zwiększoną pozytywność przeciwciał u chorych powyżej 16 roku życia. Potwierdzili tym tezę, że podtyp wielostawowy MIZS jest dziecięcym odpowiednikiem RZS u dorosłych [175].

Wyniki przeciwciał anty-CCP pozostawały w istotnej statystycznie korelacji z wynikami RF ( $p < 0,05$ ). W surowicy u 308 pacjentów nie wykazano obecności czynnika RF, ani pozytywności przeciwciał anty-CCP. Przeciwciała anty-CCP mogą być obecne u chorych z ujemnym RF. W prezentowanym badaniu, w grupie chorych z obecnymi przeciwciałami anty-CCP, ujemny wynik czynnika RF prezentowało 84,8% pacjentów. Vallbracht i wsp. w badaniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazali, choć w mniejszej częstości, niż

w prezentowanej pracy, pozytywność przeciwciał anti-CCP u 34,5% badanych, u których czynnik RF był ujemny, podobnie Fischer i wsp. odnotowali tę samą zależność w 33 % pacjentów z MIZS [6,89].

Habib i wsp. na 20 pacjentów RF - dodatnich z MIZS wielostawowym, u 14 stwierdzili jednoczesną pozytywność przeciwciał anti-CCP [103]. Podobne statystyki widnieją w badaniach amerykańskich, chińskich i belgijskich pacjentów z MIZS wielostawowym, które wykazują obecność przeciwciał anti-CCP w surowicach pacjentów RF-dodatnich. W prezentowanej analizie postać wielostawową RF-dodatnią reprezentowało 5 pacjentów, wszyscy uzyskali pozytywne wyniki zarówno czynnika RF, jak i przeciwciał anti-CCP. Współwystępowanie obu tych markerów serologicznych w postaci wielostawowej sero-dodatniej zauważył również w swoich badaniach Breda i wsp. [148].

Częstość występowania dodatnich wyników przeciwciał anti-CCP u analizowanych pacjentów przedstawianej pracy, była wyższa niż czynnika RF (14,9% : 2,6%), co sugeruje, że anti-CCP mogą być lepszym markerem serologicznym w rozpoznaniu MIZS i klasyfikacji podtypu wielostawowego. Podobne sugestie przedstawili w swoich pracach m.in Lee i wsp., Żuber i wsp., Kasapçopur i wsp., Breda i wsp. [148,171,176,177].

Badanie anti-CCP może być wartościowe samodzielnie lub łącznie z pomiarem czynnika RF, jako czulszy marker potwierdzający rozpoznanie i prognozujący aktywność choroby [69,178]. Visser, Jansen, Bas i wsp. proponują jednoczesne oznaczanie RF IgM i anti-CCP dla zwiększenia czułości badania [179,180,181]. Autorzy podają, że swoistość przy oznaczeniu obu markerów wynosi 96,7%, a czułość wzrasta do 55,4%, w stosunku do 42,6% dla anti-CCP i 46,5% dla RF IgM, gdy przeciwciała te oznaczane są oddzielnie.

Przeciwciała anti-CCP mają również znaczenie prognostyczne. Ich wysokie stężenie, razem z wysokim poziomem markerów zapalnych, stwierdza się u osób z ciężkim przebiegiem MIZS. Nie stosuje się jednak tego parametru diagnostycznego do monitorowania aktywności MIZS [178].

Według kryteriów ACR/EULAR z 2010 roku u pacjentów z RZS wystarczy zbadać czynnik RF lub przeciwciała anti-CCP. Oba markery uznano za alternatywne. Natomiast w projekcie nowych wytycznych Brytyjskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), wprowadzono zalecenie, by najpierw oznaczać czynnik RF, a przy

ujemnym wyniku rozważyć dopiero oznaczenie przeciwciał anty-CCP. Z uwagi na właściwości predykcyjne anty-CCP, konieczne jest oznaczenie tego markera u wszystkich z nowo rozpoznanym RZS [159].

Na podstawie dotychczasowych doniesień, anty-CCP nie są wystarczająco specyficzne, aby opracować koncepcje diagnostyczne dla MIZS. Zbyt mała liczba chorych z dodatnimi przeciwciałami anty-CCP, nie pozwala na modyfikację dotychczas obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych dla MIZS.

Przeciwciała przeciwnądrowe ANA ze względu na zróżnicowaną częstość występowania w różnych jednostkach chorobowych mogą mieć znaczenie diagnostyczne np. w mieszanej chorobie tkanki łącznej, toczeniu indukowanym lekami, czy toczeniu rumieniowatym układowym, gdzie występują z częstością bliską 100%. W MIZS natomiast 20-50% częstość występowania sprawia, że ANA są przydatne głównie do potwierdzenia autoimmunologicznego tła choroby, jak również dla określenia ryzyka powikłań pozastawowych w postaci rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka [6,160].

Przydatność testu ANA jako badania przesiewowego jest jednak ograniczona, ze względu na znaczny odsetek dodatnich wyników u zdrowych dzieci (10-20%), jak również niskie miana: 1:40, 1:80 u dzieci z chorobami nieimmunologicznymi np. nowotworami, infekcjami wirusowymi, bakteryjnymi i in. [6,148,182].

Potwierdzenie obecności przeciwciał przeciwnądrowych, przy obecności objawów klinicznych MIZS, zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania do 96% [6]. ANA słabo koreluje z aktywnością choroby i oceną skuteczności leczenia. Powtarzanie badania ma uzasadnienie w przypadku zmiany obrazu klinicznego lub przy podejrzeniu chorób współtowarzyszących [6,91].

W prezentowanej pracy poddano analizie wyniki testów ANA, wykonanych u 375 pacjentów. Badania przeprowadzono standaryzowaną metodą immunofluorescencji pośredniej z użyciem linii komórkowej Hep-2 (IIF-Hep-2) i zaprezentowano zgodnie z rekomendacjami EULAR 2014 podając, w przypadku pozytywnego wyniku typ świecenia i miano. Wartość miana, powyżej którego wynik uznawano za pozytywny ustalono na 1:80 [110].

W przedstawianej pracy obecność przeciwciał przeciwnądrowych stwierdzono u 239 pacjentów, co stanowi 63,7% populacji badanej. Porównując pozytywność ANA w MIZS

w różnych krajach (Tabela nr LXXX) z badaniem własnym, stwierdzono wysoką częstość występowania ANA w analizowanej populacji.

**Tabela LXXX. Pozytywność wyników ANA w MIZS w różnych krajach – dane literatury [125,129,183,184,185,186,187,188,189].**

| Autor/rok                   | Kraj       | Liczba pacjentów z MIZS | ANA + (%)   |
|-----------------------------|------------|-------------------------|-------------|
| Tebo i wsp. / 2011 [183]    | USA        | 334                     | 87 (26%)    |
| Hugle i wsp. / 2014 [184]   | Niemcy     | 32                      | 20 (62,5%)  |
| Żuber i wsp. / 2014 [125]   | Polska     | 251                     | 81 (32,3%)  |
| Duarte i wsp. / 2017 [185]  | Portugalia | 52                      | 24 (46,2%)  |
| Glerup i wsp. / 2017 [186]  | Dania      | 625                     | 230 (36,8%) |
| Nordal i wsp. / 2017 [187]  | Norwegia   | 435                     | 116 (26,7%) |
| Politi i wsp. / 2017 [188]  | Włochy     | 321                     | 270 (84,1%) |
| Alzyoud i wsp. / 2021 [129] | Jordania   | 210                     | 70 (33,6%)  |
| Sahin i wsp. / 2021 [189]   | Turcja     | 500                     | 191 (48,2%) |

Najliczniej przeciwciała ANA wykrywano w podtypie skąpostawowym (154p), następnie w wielostawowym RF-ujemnym (61p), podtypie układowym (9p), ŁZS (7p) i ERA (6p). Tylko 2 pacjentów z postacią wielostawową RF-dodatnią wykazało obecność przeciwciał ANA w surowicy.

Dane analizy własnej są zgodne z doniesieniami literatury [6,190], które potwierdzają obecność ANA w największym odsetku w postaci skąpostawowej MIZS (od 16 % do 60 %). Nieco inaczej prezentują się badania Lipińskiej i wsp. Obecność przeciwciał przeciwjądrowych autorzy najczęściej wykazywali w postaci układowej MIZS, następnie wielostawowej, a tylko w 19% w postaci skąpostawowej [99].

Dominującym typem fluorescencji jądra komórkowego był typ homogenny, w 30,7 % próbkach, nieco rzadziej w 17,1% występowało świecenie ziarniste i w 5,9% jąderkowe. U 38 pacjentów (10%) występowało świecenie mieszane: najczęściej ziarniste/homogenne, a także ziarniste/jąderkowe oraz jąderkowe/homogenne.

U pacjentów retrospektywnie ocenianych przez Puszczewicz i wsp. i najczęściej stwierdzanym świeceniem, podobnie jak w przedstawianej pracy był typ homogenny [73].

Miana przeciwciał przeciwjądrowych w MIZS są zwykle niskie lub średnie od 1:160 do 1:320, sporadycznie przy świeceniu ziarnistym mogą wynosić 1:640 lub więcej [4].

W analizie własnej u połowy pacjentów (50,2%), miano przeciwciał ANA wynosiło 1:320, u mniejszego odsetka badanych (27,2%) było niższe -1:80. Miana 1:640 występowały u 18 pacjentów i wykazywały homogeny i mieszany- ziarnisto/homogeny typ świecenia, odmiennie niż w publikacji Rutkowskiej-Sak, gdzie mowa o plamistym typie świecenia [4].

Nigrovic, Felici i wsp. zaobserwowali u pacjentów z dodatnim mianem ANA bardziej agresywny i cięższy przebieg choroby, oraz częstszą progresję postaci skąpostawowej w postaci wielostawową [191,192]. Wśród pacjentów prezentowanej analizy u 2 dzieci z typem skąpostawowym odnotowano rozwój postaci rozszerzającej się na wiele stawów.

Znaczenie ANA jako czynnika predykcyjnego wystąpienia powikłań w postaci zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS potwierdziło w swoich pracach wielu autorów [190,193]. Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka wynosi od 4% nawet do 24-30% [194,195]. Jest wysoka wśród dzieci z krajów rozwiniętych takich jak np. Wielka Brytania i Niemcy, znacznie niższa w krajach Azji, populacjach wschodnioindyjskich i u rdzennych Amerykanów [194,196].

W niniejszej pracy powikłania oczne w postaci zapalenia błony naczyniowej oka, stwierdzono u 20 pacjentów (13 dziewcząt i 7 chłopców), co stanowiło 5% populacji badanej. Wszyscy ci badani wykazywali obecność w surowicy krwi przeciwciał ANA.

Analizując wiek zachorowania, płeć i występowanie zapalenia błony naczyniowej oka wśród pacjentów przedstawionych w niniejszej pracy zaobserwowano, że zmiany te dotyczą w nieznacznie większym odsetku dziewczynek (5,3% ; chłopcy 4,5%), średni wiek 9,15 lat.

Zajęcie narządu wzroku zaobserwowano głównie w podtypie skąpostawowym -17 osób (6,8%), oraz po jednym pacjencie z postacią układową, ERA i ŁZS. Nie odnotowano żadnego przypadku tego powikłania u pacjentów z postacią wielostawową.

Badanie Shen i wsp. dostarcza podobnych wniosków. Na 195 badanych pacjentów z MIZS, powikłania pod postacią zmian w narządzie wzroku najczęściej dotyczą chorych z postacią skąpostawową (17,1%) i ERA (9,6%), w mniejszym odsetku (8,1%) postaci układowej. Żaden pacjent z postacią wielostawową i ŁZS nie rozwinął zapalenia błony naczyniowej oka [133].

Z badań Angeles-Han i wsp. wynika, że najbardziej narażone na powikłania oczne są dziewczynki w wieku 1-3 lat z dodatnimi wynikami ANA [197]. Podobne wnioski podaje Saurenmann i wsp. [198]. Autorzy ci wykazują w swoich analizach rzadkość występowania dodatnich ANA w postaci układowej i wielostawowej, oraz u pacjentów powyżej 6 roku życia. Rozbieżności dotyczące średniego wieku dziewcząt, wynikają najprawdopodobniej z doboru różnych grup pacjentów poddanych analizie.

Dane niemieckiego rejestru dzieci chorych z MIZS informują, że największy odsetek dodatnich ANA (60%), występuje u dziewcząt (średni wiek 4 lat) z postacią skąpostawową. Spośród tej grupy u 17% stwierdza się zmiany w postaci zapalenia błony naczyniowej oka. Dla porównania w postaci układowej tylko u 14% wykryto przeciwciała przeciwjądrowe i tylko 1% z nich ma powikłania oczne [199].

Podobne korelacje zauważono w prezentowanej pracy, gdzie spośród 13 kobiet z powikłaniami ocznymi, 11 prezentowało postać skąpostawową z dodatnimi przeciwciałami ANA.

Ravelli i wsp. badając grupę 971 pacjentów z MIZS, wysunął hipotezę, że chorzy ANA-dodatni stanowią odrębną grupę, niezależną od klasyfikacji ILAR. Grupa ta cechuje się przewagą płci żeńskiej, młodszym wiekiem zachorowania, małą liczbą zajętych zapalnie stawów i częstszym występowaniem zapalenia błony naczyniowej oka [200].

Podsumowując, wyniki analizy własnej i danych piśmiennictwa, badanie przeciwciał przeciwjądrowych ANA wskazuje na autoimmunologiczny charakter choroby i jest przydatne w rozpoznaniu postaci skąpostawowej MIZS u pacjentów, u których stwierdza się zapalenie błony naczyniowej oka [6,92,197,198,199,201]. Stanowi bardzo istotny czynnik ryzyka zajęcia procesem zapalnym narządu wzroku w przebiegu MIZS.



W wyniku przeprowadzonych badań wykazano brak korelacji między anty-CCP, a pozytywnym wynikiem ANA ( $p = -0,059$ ). Poczynione spostrzeżenia są zgodne z obserwacjami Habib, Avčin, Lipińska i wsp. którzy również nie stwierdzili istotnego związku między anty-CCP, a dodatnim ANA [103,178,202]. Brunner i wsp. z kolei przedstawiają sprzeczne doniesienia, wskazujące na statystycznie istotny związek między anty-CCP, a obecnością ANA ( $p=0,008$ ) [169].

Genetyczne podłoże MIZS jest złożone. Zidentyfikowano szereg genów, w tym geny układu HLA, które odgrywają rolę w patogenezie MIZS.

Spośród 400 analizowanych pacjentów z MIZS, badanie antygenu HLA-B27 wykonano u 96 dzieci, 37 z nich (38,5%) miało dodatni antygen HLA-B27 (9 dziewcząt, 28 chłopców). Najliczniej antygen HLA-B27 występował u pacjentów z ERA (77,8%), następnie u badanych z ŁZS (38,5%), w 33,3% w postaci układowej, 27,6% w postaci skąpostawowej i w 25% w postaci wielostawowej RF-ujemnej.

W badaniu Żuber i wsp. obecność antygenu HLA-B27 stwierdzono w nieco mniejszym odsetku (27,2%) u badanych pacjentów z MIZS [117]. Chłopców HLA-B27 dodatnich było więcej (31,6%), niż dziewcząt (23,2%), podobnie jak w prezentowanym badaniu. Rozkład procentowy dodatnich HLA-B27 w poszczególnych podtypach MIZS w pracy Żuber i wsp. był nieco inny niż w przedstawianej pracy. Antygen HLA-B27 dominował w ERA (71%) i w ŁZS (50%), następnie w 15,3% stwierdzono jego obecność w postaci skąpostawowej, w 14,7% w wielostawowej RF-ujemnej, 14,3% wielostawowej RF-dodatniej. U żadnego pacjenta z postacią układową nie wykryto antygenu HLA-B27 [117].

Dane piśmiennictwa zobrazowane w tabeli nr LXXXI pokazują, że obecność antygenu HLA-B27, jest związana głównie z podtypami ERA, ŁZS, a także postacią skąpostawową MIZS [118,127,133,134,199,203]. Występowanie tego markera genetycznego stwierdza się częściej u chłopców niż u dziewcząt. Różna częstość występowania w poszczególnych podtypach wynika głównie ze zróżnicowania etnicznego badanych osób [118].

Różnice w danych uzyskanych w analizowanej pracy w stosunku do danych opublikowanych przez innych autorów, wynikają m.in. z faktu, że oznaczenie antygenu HLA-B27 w badaniu wykonano tylko w tych podtypach choroby, dla których oznaczenie to miało wartość klasyfikacyjną lub prognostyczną.

**Tabela LXXXI. Pozytywność HLA-B27 w poszczególnych podtypach MIZS – dane literatury [118,127,133,134,199,203].**

|                              | ERA   | POSTAĆ<br>SKĄPOSTAWOWA | ŁZS   | POSTAĆ<br>WIELOSTAWOWA<br>RF- | POSTAĆ<br>WIELOSTAWOWA<br>RF + | UKŁADOWE MIZS | POSTAĆ<br>NIEZRÓŻNICOWANA |
|------------------------------|-------|------------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------------------|
| Günther, i wsp. 2009 [199]   | 66%   | 12%                    | 20%   | 12%                           | 9%                             | 5%            | 35%                       |
| Nordal i wsp. 2011 [204]     | 78%   | 32%                    |       | 18,6%                         | -                              | -             | 20%                       |
| Shen i wsp. 2012 [133]       | 82,2% | 3,1%                   | 33,3% | 11,1%                         | -                              | -             | -                         |
| Menon i wsp. 2016 [134]      | 6,7%  | -                      | -     | -                             | -                              |               | -                         |
| Srivastava i wsp. 2016 [118] | 87,8% | 10,2%                  | 66,7% | 26,3%                         | 16%                            | -             | 40%                       |
| Aoust i wsp. 2017 [127]      | 44%   | 12%                    | -     | -                             | -                              | -             | -                         |

Istnieją sugestie, że pacjenci z obecnym HLA-B27 mogą mieć młodzieńczą spondyloartropatię, mimo, iż nie spełniają jej kryteriów [115]. Potwierdzają to badania na modelach zwierzęcych, które wykazały, że nadekspresja HLA-B27 może powodować chorobę zapalną z cechami spondyloartropatii [204].

Hipowitaminozę D stwierdzono u 38,1% pacjentów, szczególnie z postacią układową i ŁZS. Niedobór witaminy D, towarzyszący stężeniom w granicach od 10 ng/ml do 20 ng/ml występował u 15 pacjentów (4,02%), najliczniej przedstawicieli postaci o początku układowym. U tychże badanych, odnotowano znacznie wyższe, niż u innych chorych, markery stanu zapalnego (CRP i OB).

Wyższy wskaźnik hipowitaminozy D przedstawiają włoscy badacze Marini i wsp, w pracy dotyczącej poziomu witaminy D i polimorfizmu jej receptora u 103 dzieci z MIZS. U 80,6% badanych przez nich pacjentów stwierdzono hipowitaminozę D, u 3,9% niedobór witaminy D, a u 14,6% pacjentów odnotowano prawidłowy jej poziom [205].

Obniżony poziom witaminy D<sub>3</sub> u pacjentów z MIZS w porównaniu z grupą kontrolną wykazali Stagi i wsp. [206]. Badając 152 młodych pacjentów Kliniki i Oddziału Reumatologii we Florencji, odnotowali u nich wartości witaminy D<sub>3</sub> rzędu 21,8 ng/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosiły 29,8 ng/ml ( $p < 0,005$ ). Bardziej istotne obniżenie poziomu witaminy D stwierdzili u pacjentów z MIZS wielostawowym i uogólnionym, w porównaniu z podtypem skąpostawowym i ERA. Zauważono również odwrotną korelację między poziomem witaminy D<sub>3</sub>, a aktywnością choroby. Pacjenci z aktywną postacią choroby, z wysokimi stężeniami markerów zapalnych, wykazywali znacznie niższe poziomy witaminy D<sub>3</sub>.

Wyniki te mogą sugerować zmniejszoną immunomodulacyjną rolę hipowitaminozy D u pacjentów z cięższą postacią choroby [206].

Receptory witaminy D występują licznie m.in. na limfocytach B, T, komórkach dendrytycznych, monocytach i makrofagach. Opublikowane badania wskazują, że witamina D hamuje odpowiedź limfocytów Th17, poprzez zmniejszenie produkcji cytokin: IL-1, IL-6, IL-12, IL-17. Sprzyja to osłabieniu procesu zapalnego i zapobiega uszkodzeniu tkanek przez komórki zapalne. Dodatkowo poprzez pośredni wpływ na komórki dendrytyczne, monocyty i makrofagi zapewnia ochronę i tolerancję immunologiczną [207].

Z uwagi na utrzymujący się stan zapalny, nieodpowiednie odżywianie, stosowaną farmakoterapię, głównie glikokortykosteroidami, a także obniżoną aktywność fizyczną, dochodzi do kolejnego, późnego powikłania u chorych z MIZS - osteoporozy. Dlatego niezwykle ważna jest odpowiednia podaż witaminy D<sub>3</sub> u tych pacjentów, by zminimalizować ryzyko tego powikłania.

U 70 pacjentów analizowanej grupy wykonano badanie płynu stawowego. Pacjenci z podtypem skąpostawowym stanowili 81,4% grupy badanej. Wskazaniem do artrocentezy i oceny płynu stawowego była jego zwiększona ilość, stwierdzona w badaniu palpacyjnym, a u niektórych pacjentów także konieczność wykluczenia bakteryjnego zakażenia stawu. Każdą pobraną próbkę płynu stawowego poddano analizie makroskopowej (ocena barwy, lepkości i przejrzystości przed i po wirowaniu próbki), analizie mikroskopowej (określenie rodzaju i ilości komórek morfotycznych), ocenie biochemicznej (oznaczenie stężenia białka i glukozy), ocenie serologicznej (obecność czynnika RF) oraz badaniu mikrobiologicznemu (posiew płynu).

Prawidłowy płyn stawowy jest klarowny, bezbarwny, słomkowy lub jasno żółty o dużej lepkości. Stężenie białka mieści się w zakresach od 1800 do 2100 mg/dl, a stężenie glukozy jest zbliżone do stężenia we krwi (różnica mieści się w granicach +/-10 mg/dl).

Liczba komórek jądrzastych nie przekracza 200 komórek w  $\mu$ l, z odsetkiem polimorfonuklearów <25%. W mikrobiologicznym posiewie płynu stawowego nie stwierdza się obecności bakterii [208,209].

Płyn stawowy w MIZS jest płynem zapalnym typu II zgodnie z klasyfikacją wg Ropes i wsp. [210]. Jest mętny lub lekko mętny o barwie żółtej lub w przypadku obecności w nim kryształów, żółto-mlecznej. Zwiększona ilość krwinek białych, resztek komórkowych lub fibryny powoduje zmętnienie płynu. Obecność krwi w płynie powoduje zmianę zabarwienia na czerwone lub nawet brązowe. Ważne jest by rozróżnić krwawe zabarwienie spowodowane obecnym zapaleniem stawu od krwawienia wynikającego z urazu podczas pobrania materiału.

Ocena ilości leukocytów i polimorfonuklearów w płynie stawowym jest ważnym markerem diagnostycznym do różnicowania stanów zapalnych od niezapalnych. Według American Rheumatism Association (ARA) w płynie zapalnym występuje od 2000 do 50 000 leukocytów w  $\mu$ l, ponad 50% stanowią polimorfonuleary. Ocena ilości krwinek czerwonych jest rzadziej wykonywanym badaniem diagnostycznym.

Stężenie białka całkowitego w płynie zapalnym wynosi  $\geq 4190$  mg/dl, a stężenie glukozy jest niższe niż w surowicy (różnica < 50 mg/dl) [209].

Spośród 70 analizowanych próbek płynów stawowych tylko dwie były klarowne, pozostałe mętne lub lekko mętne. 51 próbek płynu stawowego miało barwę żółtą lub jasnożółtą, a 19 kolor w różnych odcieniach czerwieni, aż do brunatnego zabarwienia. Wszystkie miały zmniejszoną lepkość. Stwierdzono w nich podwyższoną ilość krwinek czerwonych w zakresie wartości od 27,0 do 170000 komórek w  $\mu$ l. Krwiste zabarwienie wynikało z urazu badanego stawu. Po odwirowaniu próbek, płyn był żółty z widocznym na dnie osadem krwinek czerwonych.

Płyny stawowe pacjentów z MIZS wykazywały cechy płynu zapalnego. Średnie stężenia białka w analizowanych próbkach wynosiły > 4000 mg/dl. Tylko u 2 pacjentów postaci skąpostawowej i wielostawowej sero-ujemnej były niższe (2100,0 i 3320,0 mg/dl). Stężenia

glukozy w płynie stawowym były niższe, niż stężenia tego parametru oznaczone w surowicy krwi. Różnice stężeń glukozy osocze-płyn stawowy wynosiły < 50 mg/dl.

Liczenie całkowitej liczby krwinek białych prowadzono dwiema metodami: automatyczną, przy użyciu analizatora hematologicznego i metodą manualną, techniką mikroskopową z użyciem komory Neubauera.

Zapalny charakter płynu potwierdza wysoka leukocytoza, praktycznie we wszystkich ocenianych próbkach. Średnie ilości komórek jądrzastych w płynach stawowych we wszystkich podtypach MIZS wynosiły > 10000,0 kom/ul. Największą ilość leukocytów stwierdzono w podtypie ERA, ze średnią 14089,25 kom/ul, najmniejszą natomiast w podtypie skąpostawowym – ze średnią 10450,84 kom/ul.

Ważną cechą diagnostyczną jest wcześniejsze pojawienie się czynnika RF w płynie stawowym niż w surowicy [209]. W badaniu własnym obecność czynnika RF w płynie stawowym wykazano u 15 badanych pacjentów. Tylko u jednego z nich marker ten był również obecny we krwi, w mniejszym stężeniu niż w płynie stawowym.

Ujemne wyniki posiewów płynów stawowych wykluczyły bakteryjną przyczynę zapalenia stawów.

Zdecydowana większość podtypów MIZS, z wyjątkiem postaci układowej jest chorobami autoimmunologicznymi, z zaburzeniami nabytej odpowiedzi immunologicznej. Pod wpływem czynników genetycznych i środowiskowych dochodzi do produkcji różnych autoprzeciwciał, które stanowią cenny wskaźnik diagnostyczny, pomocny w rozpoznaniu i różnicowaniu podtypów MIZS. Dane przedstawionej powyżej literatury i prezentowanej analizy własnej, potwierdzają skuteczność czynnika RF i przeciwciał anty-CCP, oznaczanych osobno lub łącznie, w potwierdzeniu rozpoznania postaci wielostawowej sero-dodatniej. U wszystkich badanych pacjentów, prezentujących ten podtyp, oba biomarkery (RF i anty-CCP) były pozytywne.

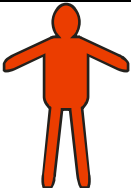
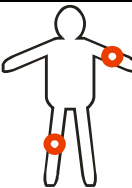
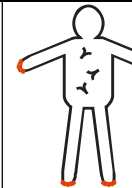
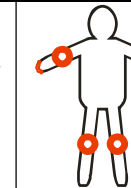
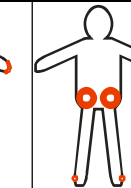
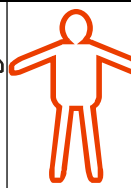
Przeciwciała przeciwjądrowe ANA występują z najwyższą częstością w postaci skąpostawowej i są czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań w postaci zapalenia błony naczyniowej oka.

Antygen HLA-B27 jest wartościowym markerem genetycznym, wspomagającym rozpoznanie podtypu ERA i ŁZS.

Układowa postać MIZS jest chorobą autozapalną, w której dominują zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Nadmierna aktywacja monocytów i makrofagów prowadzi do

niekontrolowanego uwalniania białek prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-18, białko S100 i innych), wywołując uogólnioną reakcję zapalną. Tabela nr LXXXII, zawierająca charakterystykę badanych podtypów MIZS, obrazuje nasilony proces zapalny w podtypie układowym, wyrażony istotnie statystycznie wyższymi, niż w pozostałych podtypach, stężeniami markerów ostrej fazy (CRP, OB, WBC, HGB, PLT). W podtypie układowym nie stwierdza się natomiast obecności czynnika RF, a przeciwciała anty-CCP i ANA występują z niską częstością. Wskazuje to na niską przydatność diagnostyczną tych parametrów serologicznych w rozpoznaniu tego podtypu MIZS.

**Tabela LXXXII. Charakterystyka badanych pacjentów z MIZS.**

|                             |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Postać o początku uogólnionym                                                     | Postać skąpostawowa                                                               | Postać wielostawowa sero-dodatnia                                                 | Postać wielostawowa sero-ujemna                                                    | ERA                                                                                 | ŁZS                                                                                 |
| częstotliwość występowania  | 6,9%                                                                              | 61,8%                                                                             | 1,2%                                                                              | 19,6%                                                                              | 5,7%                                                                                | 4,0%                                                                                |
| średni wiek [lata]          | 9,4                                                                               | 8,9                                                                               | 13,4                                                                              | 8,5                                                                                | 13,3                                                                                | 12,8                                                                                |
| średnie stężenie CRP [mg/l] | 109,87                                                                            | 7,20                                                                              | 18,72                                                                             | 19,72                                                                              | 19,26                                                                               | 24,08                                                                               |
| średnie B [mm/h]            | 63,32                                                                             | 17,17                                                                             | 56,80                                                                             | 27,03                                                                              | 18,87                                                                               | 23,88                                                                               |
| WBC [K/uL]                  | 15,89                                                                             | 7,70                                                                              | 7,99                                                                              | 7,99                                                                               | 7,53                                                                                | 7,84                                                                                |
| HGB [g/dl]                  | 11,16                                                                             | 12,57                                                                             | 12,10                                                                             | 12,05                                                                              | 13,36                                                                               | 12,70                                                                               |
| PLT [K/uL]                  | 476,68                                                                            | 337,27                                                                            | 448,40                                                                            | 374,52                                                                             | 309,17                                                                              | 389,25                                                                              |
| dodatni RF N/ (%)           | 0/ (0)                                                                            | 5/ (2,1)                                                                          | 5/ (100)                                                                          | 0/ (0)                                                                             | 0/ (0)                                                                              | 0/ (0)                                                                              |

|                                           |           |             |          |            |            |           |
|-------------------------------------------|-----------|-------------|----------|------------|------------|-----------|
| dodatnie<br>a-CCP<br>N/ (%)               | 2/ (8,3%) | 25/ (10,9)  | 5/ (100) | 10/ (13,9) | 2/ (11,1)  | 3/ (21,4) |
| dodatnie<br>ANA<br>N/ (%)                 | 9/ (33,3) | 154/ (65,5) | 2/ (40)  | 61/ (80,3) | 6/ (33,3)  | 7/ (50)   |
| dodatni<br>HLA-B27<br>N/ (%)              | 1/ (33,3) | 16/ (27,6)  | 0/ (0)   | 1/ (25,0)  | 14/ (77,8) | 5/ (38,5) |
| średnie stężenie<br>witaminy D<br>[ng/ml] | 20,74     | 26,00       | 20,83    | 27,79      | 24,08      | 20,90     |

MIZS ma przewlekły, indywidualny dla każdego pacjenta przebieg, u wielu chorych z okresami zaostrzeń i remisji. Można wyodrębnić 3 modele przebiegu MIZS: 1-monocykliczny, występujący najczęściej w typie skąpostawowym, gdzie po ostrym okresie choroby następuje remisja bez nawrotów, 2-policykliczny z okresami zaostrzeń i remisji i 3- stale aktywny, w którym rzadko udaje się osiągnąć remisję [4,84].

Dlatego też pacjenci z MIZS wymagają systematycznej i kompleksowej kontroli w ośrodkach reumatologicznych.

Spośród 403 pacjentów z rozpoznaniem MIZS, dalszej analizie poddano wyniki badań laboratoryjnych 378 chorych.

22 badanych utraciło kontrolę w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym w Bydgoszczy, ze względu na zmianę rozpoznania, osiągnięcie wieku 18 lat i kontynuację leczenia w ośrodkach reumatologii dla dorosłych lub podjęło dalszą kontrolę w dziecięcych poradniach reumatologicznych, bliżej miejsca zamieszkania.

Wszystkim pacjentom przeprowadzono analizę oceny aktywności choroby przed rozpoczęciem leczenia. Ustalenie stopnia aktywności choroby dokonano w oparciu o zdefiniowane przez ACR w 2011 roku stopnie aktywności choroby.

Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z umiarkowaną aktywnością choroby (MDA) - 314 osób (83,10%), następnie z wysoką aktywnością (HDA) - 54 pacjentów (14,25%), 10 chorych cechowała niska aktywność choroby (LDA).

Pacjenci z MIZS leczeni byli klasycznymi syntetycznymi LMPCh w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Wśród leków modyfikujących, u ponad 80% badanych stosowano metotreksat (MTX) jako lek podstawowy, u części chorych łącznie z drugim lekiem modyfikującym.

Dla potrzeb prezentowanej analizy, monitorowanie aktywności procesu chorobowego i ocenę bezpieczeństwa wdrożonego leczenia przeprowadzono przez okres 24 miesięcy od momentu rozpoznania choroby.

Laboratoryjnymi markerami, oceniającymi aktywność procesu zapalnego u pacjentów w prezentowanej pracy były: białko CRP, OB oraz wybrane parametry morfologii krwi (WBC, HGB, PLT), oznaczane podczas kolejnych wizyt w poradni reumatologicznej.

Najwyższe stężenia markerów reakcji zapalnej (CRP i OB) w momencie rozpoznania MIZS odnotowano w postaci uogólnionej (109,87 ng/l i 63,32), najniższe natomiast w postaci skąpostawowej (7,20 ng/l i 17,17). Różnica ta była istotna statystycznie ( $p=0,000$ ).

Podczas pierwszej wizyty kontrolnej, po miesiącu od rozpoczęcia farmakoterapii, zaobserwowano znaczny spadek stężenia białka C-reaktywnego w postaci systemowej ze średniej wartości 109,87 ng/l do wartości średniej 96,69 ng/l. Natomiast u pacjentów z podtypem wielostawowym RF-dodatnim i RF-ujemnym, ERA i ŁZS odnotowano nieznaczny wzrost średniego stężenia tego wskaźnika zapalnego podczas pierwszej wizyty kontrolnej. W 3 miesiącu obserwacji, u wszystkich monitorowanych chorych, nastąpiło obniżenie średniej wartości stężenia CRP, przy czym, największy spadek o wartość 85,14 ng/l, odnotowano w postaci systemowej. Nadal, we wszystkich podtypach z wyjątkiem postaci skąpostawowej, były to wartości przekraczające górny zakres wartości referencyjnych.

Normalizację wyników OB u pacjentów z ERA i ŁZS odnotowano w 3 miesiącu obserwacji, z postacią wielostawową sero-ujemną w 6 miesiącu, a z podtypem wielostawowym sero-dodatnim w 9 miesiącu monitorowania.



Największą dynamikę zmian stężenia CRP i wartości OB zaobserwowano w pierwszych 3 miesiącach obserwacji. Normalizację średnich wartości tych parametrów laboratoryjnych, odnotowano najszybciej w podtypie skąpostawowym, w przypadku CRP w 3 miesiącu, a OB w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu farmakoterapii. U pacjentów z podtypem o początku uogólnionym, proces ten trwał znacznie dłużej i wynosił dla CRP 15 miesięcy, a dla OB 9 miesięcy.

W końcowym okresie obserwacji tj. w 24. miesiącu badania, średnie wartości CRP i OB zawierały się w zakresach obowiązujących norm, u pacjentów wszystkich podtypów MIZS.

Sumantra i wsp. w badaniu prospektywnym pacjentów w Szpitalu w Kalkucie, ocenili dynamikę zmian stężenia markerów zapalnych (CRP, OB, ferrytyna) u pacjentów z MIZS w trakcie terapii KLMPCh przez okres 18 miesięcy [138]. U pacjentów z podtypem skąpostawowym odnotowano najniższe w porównaniu z pozostałymi podtypami, wartości biomarkerów zapalnych, które dynamicznie obniżały się w ciągu pierwszych 6 miesięcy, dalej spadek był stopniowy, aż do 18 miesiąca obserwacji. W podtypie systemowym, wartości CRP i OB gwałtownie spadły w pierwszych 12 miesiącach badania. W postaciach wielostawowej sero-dodatniej i sero-ujemnej, stężenie CRP obniżało się stopniowo w czasie, podczas gdy OB miało bardziej gwałtowny spadek w ciągu 12 miesięcy monitorowania. Wszystkie trzy markery zapalne zmniejszyły się istotnie w ciągu 18 miesięcy obserwacji.

Wśród wszystkich badanych z MIZS w prezentowanej analizie, znaczny odsetek stanowili chorzy, którzy wykazywali prawidłowe lub nieznacznie podwyższone wartości CRP, OB i pozostałych markerów zapalnych, zarówno w momencie rozpoznania choroby, jak i w trakcie dalszej obserwacji, niezależnie od aktywnego przebiegu choroby. Stężenie CRP w zakresie wartości referencyjnych odnotowano u 61,8% chorych, a prawidłowe OB wykazano u 52,3% pacjentów w momencie rozpoznania MIZS. Najczęściej byli to pacjenci z podtypem skąpostawowym, ale też w mniejszym odsetku z ERA i ŁZS. W tej grupie pacjentów CRP i OB nie znajdują zastosowania w monitorowaniu aktywności choroby, za wyjątkiem pacjentów z wyjściowo wysokimi wartościami tych markerów zapalnych.

Podobne obserwacje zawarli w swojej pracy Alberdi-Saugstrup i wsp. Obserwując dynamikę zmian markerów zapalnych (CRP i OB) u 130 pacjentów krajów nordyckich w latach 1997-2000 [75].

Grupa pacjentów z prawidłowymi lub nieznacznie podwyższonymi wskaźnikami reakcji zapalnej w momencie rozpoznania choroby, powinna być przedmiotem dalszych badań, w celu identyfikacji swoistego markera dla rozpoznania i dalszego monitorowania choroby. W przypadku tych chorych, należy nadal poszukiwać prognostycznych biomarkerów, koniecznych do dalszej diagnostyki klinicznej i odpowiedniego leczenia.

Zgodnie ze stopniami aktywności ustalonymi dla każdego podtypu MIZS przez ACR w 2011 roku, pacjenci z wartościami CRP lub OB przekraczającymi ponad 2-krotnie górną granicę normy, spełnili jeden z 4 kryteriów wysokiej aktywności (HDA) we wszystkich podtypach MIZS. Stanowili oni 14,25% wszystkich badanych.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej stwierdzono istotną zależność pomiędzy stężeniem CRP i OB, a aktywnością choroby we wszystkich podtypach MIZS z wyjątkiem postaci skąpostawowej. Wartości CRP i OB u pacjentów z podtypem skąpostawowym mogą pozostawać w normie niezależnie od aktywności klinicznej choroby i fazy jej progresji (zarówno na początku choroby jak i w zaostrzeniach).

W pozostałych podtypach MIZS średnie wartości obu markerów zapalnych w momencie diagnozy MIZS były istotnie wyższe u pacjentów z wysoką aktywnością choroby (HDA) w porównaniu z chorymi z umiarkowaną (MDA) i niską aktywnością (LDA) MIZS ( $p=0,001$ ). Wynosiły odpowiednio CRP/OB: w grupie HDA-55,77ng/l / 39,98, MDA- 10,61 ng/l / /19,26, LDA- 7,62ng/l / 11,56. Zastosowane leczenie KLMPCh spowodowało u wszystkich pacjentów istotny statystycznie spadek obu markerów zapalnych już w 3 miesiącu obserwacji, najsilniej zaznaczony u pacjentów z wysoką aktywnością choroby( $p=0,000$ ). W przypadku pacjentów z wyjściowo niską aktywnością choroby, spadek opisywanych wskaźników ostrej fazy (CRP, OB) nie był istotny statystycznie ( $p=0,892$ ;  $p=0,654$ ).

Ocena aktywności choroby przy zastosowaniu wskaźników reakcji zapalnej (CRP, OB) w 3. miesiącu leczenia koreluje z poprawą kliniczną i jest zgodne z założeniem strategii „treat-to-target”, która zakłada pierwszą ocenę efektywności wprowadzonego leczenia po 3 miesiącu terapii.

W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych obserwowano stopniowe obniżanie się wyników zarówno CRP, jak i OB u wszystkich leczonych pacjentów z MIZS. W grupie z niską aktywnością choroby, normalizację średniego stężenia CRP odnotowano najszybciej, bo już w 6 miesiącu

badania. U chorych z umiarkowaną aktywnością choroby nastąpiło to w 12 miesiącu, natomiast u badanych z wysoką aktywnością, najpóźniej, bo dopiero w 21 miesiącu obserwacji. W 21 i 24 miesiącu analizy, stwierdzono prawidłowe wyniki średniego stężenia CRP we wszystkich grupach aktywności MIZS.

Nieco odmiennie kształtowała się dynamika zmian średnich wartości OB w grupach aktywności MIZS. U pacjentów z niską aktywnością choroby, średnie wartości OB były prawidłowe przez cały okres obserwacji, od momentu rozpoznania (11,56), aż do wizyty kontrolnej w 24 miesiącu (3,88). W przypadku chorych z MDA, normalizacja wartości OB nastąpiła w 3 miesiącu badania, czyli znacznie wcześniej, niż normalizacja średniego stężenia CRP (12 miesiąc), w tej grupie badanej. U pacjentów z wysoką aktywnością MIZS, wyniki OB obniżyły się do zakresu wartości referencyjnych w 6 miesiącu badania, pół roku wcześniej, niż normalizacja stężenia CRP u pacjentów tejże grupy. Od 6 miesiąca obserwacji, średnie wyniki OB we wszystkich grupach aktywności choroby, kształtowały się na prawidłowych poziomach, natomiast w przypadku CRP, sytuacja taka miała miejsce znacznie później, dopiero od 21 miesiąca kontroli.

Zmniejszenie aktywności choroby zostało potwierdzone obniżeniem poziomu leukocytów we krwi w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych u wszystkich chorych z MIZS. Najbardziej widoczną dynamikę zmian leukocytozy zaobserwowano u pacjentów z podtypem układowym. W 3 miesiącu badania odnotowano u tych chorych spadek średniej początkowej wartości WBC - 15,89 K/uL do poziomu 11,15 K/uL. Wyniki kontrolne w 24 miesiącu obserwacji wskazywały na prawidłowe wartości WBC u pacjentów wszystkich podtypów MIZS.

W trakcie obserwacji chorych odnotowano zmniejszenie liczby płytek krwi, które należy wiązać z jednoczesnym zmniejszeniem nasilenia aktywności choroby już w 3 miesiącu, we wszystkich podtypach MIZS. W 24 miesiącu badania średnie wartości PLT we wszystkich grupach badanych były niższe w porównaniu z wynikami w momencie rozpoznania choroby i zawierały się w granicach od 277,50 K/uL do 328,40 K/uL.

Poprawa kliniczna związana była ze znaczącym wzrostem poziomu hemoglobiny u wszystkich pacjentów w trakcie farmakoterapii. Już w pierwszym miesiącu terapii, u chorych wszystkich podtypów MIZS, zaobserwowano niewielki wzrost stężenia HGB. Pacjentów z podtypem o początku uogólnionym MIZS cechował najniższy, wyjściowy poziom hemoglobiny (11,16 g/dL). W 24 miesiącu obserwacji w tej grupie badanej odnotowano najwyższy wzrost

poziomu HGB o 2,07 g/dL. U pacjentów z podtypem skąpostawowym i ERA stężenie HGB utrzymywało się na podobnym poziomie w całym okresie obserwacji.

U jednej pacjentki z postacią skąpostawową MIZS z uwagi na pogłębiającą się niedokrwistość, która nie korelowała z aktywnością choroby, wykonano biopsję szpiku. Obraz mielogramu wskazywał na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Pacjentka wymagała przetoczenia 2 jednostek napromieniowanego ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych (NUKKCZ) i dalszego leczenia onkologicznego.

Głównym celem leczenia MIZS jest osiągnięcie remisji. W przypadku długotrwałego, aktywnego przebiegu choroby, remisja nie zawsze jest możliwa do osiągnięcia. Dąży się wówczas do uzyskania niskiej aktywności choroby (LDA) wg kryteriów ACR.

Wśród pacjentów leczonych klasycznymi LMPCh, w okresie 24 miesięcznej obserwacji, remisję uzyskało 98 pacjentów (25,92%). Najwyższy odsetek uzyskania remisji, odnotowano u pacjentów z postacią skąpostawową (76,54%), następnie z podtypem wielostawowym RF-ujemny (10,20%). Spośród 25 badanych z postacią uogólnioną, tylko 6 z nich (6,12%) osiągnęło remisję w ciągu dwóch lat. W postaci ERA i ŁZS stan remisji uzyskało 7 pacjentów (ERA 4,08%, ŁZS 3,06%).

Ze względu na nieskuteczność leczenia klasycznymi LMPCh, 92 pacjentów zakwalifikowano do leczenia biologicznymi LMPCh. Wśród nich kobiety stanowiły 71,1 %, a mężczyźni 28,3%.

Wyniki uzyskane przez Flato i wsp. oraz Lurati i wsp. obrazują nieco wyższy odsetek chorych leczonych KLMPCH w remisji - 30-36%, ale okres obserwacji pacjentów był znacznie dłuższy (14 i 7 lat). W obu analizach, podobnie jak w prezentowanym badaniu, remisja dotyczyła głównie pacjentów z postacią skąpostawową [210,211].

Podobnie Glerup i wsp. w swojej pracy obejmującej 18-letnią analizę 434 pacjentów z MIZS, stwierdzili remisję u 32,8% chorych, a u 48% badanych stan nieaktywnej choroby [201]. W 2013 r. Bertilsson i wsp. przedstawili wyniki leczenia 86 chorych z MIZS, których obserwację prowadzono przez okres 17 lat od rozpoznania. Odsetek remisji w tej grupie badanych wyniósł 40% [213].

Z danych piśmiennictwa wynika, że im dłuższy okres leczenia tym większy odsetek remisji.

W 2017 r. Shoop-Worrall i wsp. dokonali przeglądu literatury naukowej na temat remisji u dzieci z MIZS. W swoich wnioskach stwierdzili, iż częstość remisji wzrasta w miarę trwania choroby i wynosi od 7% w ciągu pierwszych 18 miesięcy, do 47% w ciągu kolejnych 10 lat [214].

Shen i wsp. w badaniach 292 tajwańskich dzieci z MIZS zaobserwowali tendencję do ciągle aktywnego lub nawracającego przebiegu choroby [133]. Podobne spostrzeżenia mieli Hsu, Minden i wsp. którzy powiązali obecność antygenu HLA-B27 z niepowodzeniem remisji, zwłaszcza u pacjentów z postacią skąpostawową [212,215]. Pruunsild i wsp. stwierdzili również u pacjentów HLA-B27 dodatnich dłużej utrzymujący się okres podwyższonych stężeń markerów zapalnych [216].

Spośród 37 pacjentów z dodatnim antygenem HLA-B27 prezentowanej analizy, remisję odnotowano tylko u 8 chorych, w tym 4 na 16 pacjentów z postacią skąpostawową. Nawracający przebieg choroby wykazywało 13 chorych, a zaostrzenie wystąpiło u 8 badanych.

Powyższe doniesienia wskazują antygen HLA-B27 jako czynnik złego rokowania wpływający na możliwość osiągnięcia remisji. Flat i wsp. wymienili go również, obok wczesnego początku choroby, płci żeńskiej i symetrycznego zapalenia stawów jako czynnik ryzyka niekorzystnego przebiegu MIZS [217].

Na uwagę zasługuje fakt, iż mimo normalizacji wyników biomarkerów zapalnych (CRP,OB), u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji, tylko 25,92% badanych osiągnęło remisję w tym czasie. W większości byli to pacjenci z postacią skąpostawową (76,54%), którzy prezentowali głównie umiarkowaną lub niską aktywność choroby. Wśród 243 pacjentów z tym podtypem MIZS, 15 cechowała wysoka aktywność choroby i tylko 3 z nich osiągnęło remisję. Prawie połowa pacjentów z postacią systemową (12/25), wykazywała wysoką aktywność choroby. W analizowanym 2-letnim okresie obserwacji, remisję osiągnął niewielki odsetek chorych z układowym podtypem choroby - 6,12%, wśród nich tylko 3 chorych z HDA.

Spośród 54 pacjentów wszystkich podtypów MIZS z wysoką aktywnością choroby (HDA), tylko 9 osiągnęło remisję w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Powyższe dane wskazują, iż normalizacja wykładników stanu zapalnego (CRP, OB) zachodzi szybciej, niż zostają spełnione kliniczne kryteria remisji choroby.

Oceny bezpieczeństwa stosowanego leczenia dokonywano na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego i wyników badań laboratoryjnych.

Wystąpienie objawów niepożądanych w trakcie farmakoterapii pacjentów MIZS odnotowano u 159 chorych (42,08%).

Nietolerancję metotreksatu, pod postacią niepożądanych objawów ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, wymioty, biegunka, brak apetytu), zaobserwowano u 49 pacjentów (12,96%) prezentowanej analizy.

W 24-tygodniowej obserwacji 30 chorych z MIZS przeprowadzonej przez Świergot J. i wsp. zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego stwierdzono u 8 chorych (26%). Objawy te jednak, ze względu na słabe nasilenie, nie spowodowały ostawienia leku [218].

Podobnych danych dostarczają publikacje autorów z USA i Wielkiej Brytanii, które opisują występowanie nudności i wymiotów u 20-25% chorych z MIZS w trakcie leczenia MTX [219,220].

Objawom ze strony przewodu pokarmowego towarzyszył czasami przejściowy wzrost stężenia aminotransferaz w surowicy krwi. Sytuację taką zaobserwowano u 27 badanych (7,14 %). Stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT), powyżej zakresu wartości referencyjnych odnotowano u 15 pacjentów (9 kobiet, 6 mężczyzn). Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST), stwierdzono natomiast u 12 pacjentów (9 kobiet, 3 mężczyzn). U 10 z nich odnotowano jednoczesny wzrost stężenia ALT. Przejściowy wzrost średniego stężenia ALT, zaobserwowano u wszystkich pacjentów z wyjątkiem chorych z ERA w 18 miesiącu badania. W tym samym czasie przemijający wzrost stężenia enzymu AST dotyczył tylko pacjentów z postacią skąpostawową i ŁZS w tym samym okresie czasu. W kolejnym badaniu kontrolnym w 21 miesiącu obserwacji, odnotowano normalizację podwyższonych wyników markerów wątrobowych u wspomnianych pacjentów z MIZS.

U żadnego pacjenta nie doszło do trwałego uszkodzenia wątroby.

Nieco wyższy odsetek badanych z podobnymi dolegliwościami po zastosowanym leczeniu LMPCh przedstawili w retrospektywnym badaniu Kocharla i wsp. [221]. W badaniu 588 pacjentów z MIZS, przeprowadzonym przez okres ponad 5 lat, podwyższone stężenia AST i ALT wykazano u 48% badanych. U tych pacjentów co najmniej raz, podczas obserwacji stwierdzono stężenia aminotransferaz powyżej zakresu referencyjnego.

Wzrost stężenia enzymów wątrobowych podczas terapii MTX jest zjawiskiem przejściowym, często zależnym od dawki. Po zmniejszeniu dawki leku lub odstawieniu MTX, zastępując go innym lekiem modyfikującym przebieg choroby, następuje normalizacja stężeń ALT i AST oraz ustąpienie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Potwierdzeniem są wyniki prezentowanej pracy jak również dane analizy Ramanan i wsp [222].

U 6% chorych analizowanych w pracy Kocharla i wsp, odnotowano przemijający, niewielki wzrost stężenia kreatyniny, bez pogorszenia funkcji nerek [221].

U pacjentów przedstawianej pracy obserwowano natomiast prawidłowe średnie stężenia kreatyniny, utrzymujące się w całym okresie obserwacji u wszystkich badanych. Wynosiły one średnio we wszystkich podtypach 0,60 mg/dl w 1 miesiącu obserwacji i 0,62 mg/dl w 24 miesiącu.

Leki stosowane w terapii MIZS, hamując hematopoezę w szpiku mogą powodować leukopenię, małopłytkowość i niedokrwistość [223]. U 10 badanych pacjentów (2,64%) stwierdzono łagodną leukopenię, która towarzyszyła zawsze infekcjom wirusowym. Skutków ubocznych stosowanej farmakoterapii w postaci małopłytkowości i niedokrwistości nie stwierdzono u żadnego pacjenta w całym okresie obserwacji.

Otyłość w analizowanej grupie dotyczyła 6 pacjentów (1,58 %), leczonych terapią skojarzoną z glikokortykosteroidami i wynikała z długoterminowej podaży hormonów nadnerczy.

Jednym z powikłań MIZS, które wystąpiło u pięcioletniej pacjentki z MIZS skąpostawowym był zespół aktywacji makrofagów (MAS). Wśród potencjalnych czynników etiologicznych można wskazać: przebytą infekcję jak i samą chorobę podstawową oraz stosowane leki. Objawy obejmowały hepatosplenomegalię, niewydolność sercowo-naczyniową, zapalenie płuc z wysiękiem do jam opłucnowych, oraz incydent zatorowości płucnej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wykładniki stanu zapalnego, leukocytozę, niedokrwistość, podwyższone poziomy transaminaz, troponiny T (TNT), proBNP oraz białkomocz nerczycowy. Z uwagi na zaburzenia parametrów układu krzepnięcia, pacjentka wymagała podania świeżo mrożonego osocza (FFP). Po wdrożeniu glikokortykosteroidów, antybiotykoterapii, leków kardiologicznych i przeciwzakrzepowych uzyskano poprawę stanu klinicznego.

Zespół MAS, jako powikłanie MIZS występuje z różną częstością. W retrospektywnym badaniu prowadzonym w Szpitalu Dziecięcym w Jordanii przez okres ok. 5 lat stwierdzono go u 5,5% chorych z MIZS [129], natomiast w analizie Çakan i wsp. u 33,9% badanych [224].

Zgonów w analizowanym okresie czasu, w badanej grupie pacjentów nie stwierdzono.



## VI. WNIOSKI

### 1.

- Przeciwciała anty-CCP i czynnik RF są markerami potwierdzającymi postać wielostawową RF-dodatnią MIZS.
- Ze względu na autozapalny charakter postaci układowej MIZS, markery serologiczne: czynnik reumatoidalny (RF) i przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) mają małą wartość diagnostyczną dla tego podtypu MIZS.
- Antygen HLA-B27 jest użytecznym biomarkerem genetycznym wspomagającym rozpoznanie zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) i łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS).

### 2.

- Przeciwciała przeciwnajdrowe ANA istotnie częściej występują w postaci skąpostawowej MIZS.
- Przeciwciała ANA są ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań MIZS w postaci zapalenia błony naczyniowej oka.

### 3.

- Wskaźniki procesu zapalnego: białko CRP, OB, parametry morfologii krwi stanowią rzeczywisty marker aktywności choroby w postaci uogólnionej i wielostawowej sero – dodatniej MIZS.
- Ocena aktywności choroby przy zastosowaniu wskaźników reakcji zapalnej (CRP, OB) w 3 miesiącu leczenia koreluje z poprawą kliniczną i jest zgodna z koncepcją strategii „treat-to-target”, która zakłada pierwszą ocenę efektywności wprowadzonego leczenia po 3 miesiącu terapii.
- Normalizacja wyników markerów stanu zapalnego (CRP, OB) zachodzi wcześniej, niż zostaną spełnione kliniczne kryteria remisji choroby.
- Białko CRP jest lepszym i stabilniejszym niż OB markerem, odzwierciedlającym aktywność procesu zapalnego w MIZS.

## VII. STRESZCZENIE

### **Wstęp:**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęstsza przewlekła artropatia w populacji dzieci i młodzieży. Jest to choroba o podłożu autozapalnym lub autoimmunologicznym i nieustalonej etiologii. Obraz kliniczny pierwszych 6 miesięcy choroby kształtuje 7 odrębnych podtypów. Wspólną cechą wszystkich typów jest stan zapalny w obrębie struktur stawowych. Towarzyszą temu obrzęki, bolesność oraz ograniczenie ruchomości. Zmiany destrukcyjne mogą obejmować tkanki okołostawowe, pochewki i przyczepy ścięgien, mięśnie oraz kości.

Wczesne rozpoznanie MIZS i wdrożenie skutecznej terapii, pozwala na zahamowanie lub zminimalizowanie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, oraz zatrzymanie lub spowolnienie zmian kostno-stawowych i powikłań narządowych.

### **Cel pracy:**

Ze względu na heterogenność objawów klinicznych, diagnostyka MIZS jest procesem złożonym. Nie ma w pełni swoistego biomarkera, którego jakościowa lub ilościowa ocena pozwoliłaby na szybkie i skuteczne rozpoznanie choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Celem pracy była ocena wartości diagnostycznej wybranych parametrów laboratoryjnych (białko CRP, OB, morfologia krwi, AST, ALT, kreatynina, witamina D3, czynnik reumatoidalny RF, przeciwciała anty-CCP, przeciwciała przeciwjądrowe -ANA, badanie płynu stawowego) w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analizie poddano również częstość występowania markerów immunologicznych i genetycznych (przeciwciał anty-CCP, czynnika reumatoidalnego RF i przeciwciał przeciwjądrowych ANA, antygenu HLA-B27) w surowicy chorych z MIZS oraz korelację ich obecności/stężenia z postacią choroby oraz aktywnością procesu zapalnego.

### **Pacjenci i metodyka badań:**

Badanie przeprowadzono metodą analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy w latach od 01 stycznia 2012 do 31 marca 2022 roku. Objęto nim 403 osoby (246 pćci żeńskiej

i 157 płci męskiej), które podzielono na poszczególne podtypy MIZS zgodnie z kryterium rozpoznania.

Badanie obejmowało ocenę wywiadu chorobowego, badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyników badań laboratoryjnych: białka CRP, morfologii krwi (leukocytoza, poziom hemoglobiny, płytek krwi), badań biochemicznych (kreatynina, AST, ALT, witamina D3), badania OB, badań immunologicznych (czynniki reumatoidalny RF, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), przeciwciała przeciw cyklicznemu peptydowi cytrulinowanemu (anty-CCP), oraz antygeny HLA-B27.

Analizę wyników badań laboratoryjnych podzielono na 2 części. Pierwsza, na etapie rozpoznania choroby, służyła ocenie przydatności diagnostycznej badanych parametrów laboratoryjnych dla rozpoznania i różnicowania postaci MIZS, oraz ocenie częstości ich występowania i wzajemnej korelacji w poszczególnych typach MIZS.

Druga część to analiza wybranych parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, CRP, OB, kreatynina, enzymy wątrobowe: AST, ALT), przez okres 2 lat, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności wdrożonego leczenia oraz monitorowania aktywności procesu chorobowego.

## **Wyniki:**

Pacjenci z MIZS reprezentowali wszystkie podtypy choroby. Najliczniejszą grupę stanowili chorzy z MIZS skąpostawowym (61,8%), z kolei tylko 3 pacjentów (0,7%) prezentowało podtyp niezróżnicowany.

Analiza markerów reakcji zapalnej (CRP, OB, WBC, HGB, PLT) w czasie rozpoznania choroby wykazała istotnie wyższe wartości u pacjentów z MIZS o początku uogólnionym. Podwyższone wartości CRP, OB, WBC i PLT zaobserwowano również u znacznego odsetka chorych z postacią wielostawową sero-dodatnią. Pacjenci z postacią skąpostawową wykazywali prawidłowe lub nieznacznie podwyższone wyniki wskaźników zapalnych. Układowym chorobom tkanki łącznej towarzyszą objawy hematologiczne. Łagodną niedokrwistość, znaczną leukocytozę i nadpłytkowość obserwowano głównie u pacjentów z postacią układową MIZS i wielostawową sero-dodatnią.

Częstość występowania czynnika RF u badanych była niska (2,6%). Obecność wykazano u wszystkich pacjentów z podtypem wielostawowym sero-dodatnim i 2,1 % chorych z postacią skąpostawową. Obiecującym markerem serologicznym MIZS są autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom lub peptydom. Wśród badanych pacjentów wykryto je we wszystkich

podtypach MIZS z różną częstością. Anty -CCP- dodatni byli wszyscy chorzy z MIZS wielostawowym RF-dodatnim, 21,4% pacjentów z ŁZS, 13,9% z podtypem wielostawowym RF-ujemnym, 11,1 % badanych z ERA, 10,9% z podtypem skąpostawowym i najmniej, bo 8,3% dzieci z MIZS o początku uogólnionym.

Dla potwierdzenia autoimmunologicznego tła choroby pacjentom oznaczano przeciwciała przeciwjądrowe ANA. Obecność ANA, zwykle w niskich mianach, wykazano u 63,7% badanych. Obecność tych przeciwciał stanowiła istotny czynnik ryzyka zajęcia procesem zapalnym narządu wzroku, głównie u pacjentów płci żeńskiej.

Obecność antygenu HLA-B27 związana była z postaciami ERA (77,8%) i ŁZS (38,5%) i płcią męską. Średnie wartości witaminy D dla wszystkich podtypów MIZS zawierały się w zakresie od 20 ng/ml do 30 ng/ml, odpowiadającemu hipowitaminozie.

U 70 pacjentów wykonano badanie płynu stawowego, który wykazywał cechy płynu zapalnego.

Dla potrzeb prezentowanej analizy, monitorowanie aktywności procesu chorobowego i ocenę bezpieczeństwa wdrożonego leczenia, przeprowadzono przez okres 24 miesięcy od momentu rozpoznania choroby. Pacjenci leczeni byli klasycznymi syntetycznymi LMPCh w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z umiarkowaną aktywnością choroby (MDA) -83,10%, następnie z wysoką aktywnością choroby (HDA) - 14,25%, tylko 2,64% prezentowało niską aktywność MIZS.

Laboratoryjnymi markerami oceniającymi aktywność procesu zapalnego u pacjentów z MIZS w prezentowanej pracy były: białko CRP, OB oraz parametry morfologii krwi: WBC, HGB, PLT, oznaczane podczas kolejnych wizyt w poradni reumatologicznej. Najwyższe markery reakcji zapalnej (CRP, OB) w momencie rozpoznania choroby odnotowano u chorych z postacią uogólnioną (109,87 ng/l i 63,32), natomiast najniższe w postaci skąpostawowej (7,20 ng/l i 17,17). Największą dynamikę zmian stężenia zarówno CRP, jak i OB stwierdzono w pierwszych 3 miesiącach obserwacji. Normalizację średnich wartości tych parametrów laboratoryjnych, odnotowano najszybciej w podtypie skąpostawowym, w przypadku CRP w 3 miesiącu, a OB w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia. U pacjentów z podtypem o początku uogólnionym, proces ten trwał dłużej i wynosił dla CRP 15 miesięcy, a dla OB 9 miesięcy. W 24 miesiącu obserwacji średnie wartości obu markerów zapalnych zawierały się w zakresach obowiązujących norm u chorych z wszystkimi podtypami MIZS.

Zmniejszenie aktywności choroby zostało potwierdzone również spadkiem poziomu leukocytów i płytek krwi oraz wzrostem stężenia hemoglobiny we krwi u wszystkich chorych z MIZS w trakcie farmakoterapii. U kilku pacjentów prezentowanej pracy obserwowano przejściowy wzrost enzymów wątrobowych (AST, ALT), podczas stosowania MTX. W całym okresie obserwacji chorzy wykazywali prawidłowy poziom kreatyniny.

### **Wnioski:**

Przeprowadzona analiza wykazała przydatność przeciwciał anty-CCP i czynnika RF w potwierdzeniu rozpoznania postaci wielostawowej RF-dodatniej MIZS.

Ze względu na autozapalny charakter postaci układowej MIZS, markery serologiczne (RF, przeciwciała anty-CCP) mają małą wartość diagnostyczną dla tego podtypu MIZS.

Antygen HLA-B27 jest użytecznym biomarkerem genetycznym, wspomagającym rozpoznanie zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) i łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS).

Przeciwciała przeciwjądrowe ANA, istotnie częściej występują w postaci skąpostawowej i są ważnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań MIZS w postaci zapalenia błony naczyniowej oka.

Wskaźniki procesu zapalnego: CRP, OB, parametry morfologii krwi stanowią rzeczywisty marker aktywności choroby w postaci uogólnionej i wielostawowej MIZS z dodatnim czynnikiem RF.

Ocena aktywności choroby przy zastosowaniu wskaźników reakcji zapalnej (CRP, OB) w 3 miesiącu leczenia koreluje z poprawą kliniczną i jest zgodna z koncepcją strategii „treat-to-target”, która zakłada pierwszą ocenę efektywności wprowadzonego leczenia po 3 miesiącu terapii. Normalizacja wyników markerów stanu zapalnego (CRP, OB) zachodzi szybciej, niż zostaną spełnione kliniczne kryteria remisji choroby.

Białko CRP jest lepszym i stabilniejszym niż OB markerem, odzwierciedlającym aktywność procesu zapalnego w MIZS.

### **Słowa kluczowe:**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS, diagnostyka laboratoryjna, markery reakcji zapalnej, przeciwciała anty-CCP, ANA, czynnik RF.

## VIII. SUMMARY

### **Background:**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic arthropathy in the population of children and adolescents. It is a disease of autoinflammatory or autoimmune nature and of undefined etiology. The clinical picture of the disease in the first six months allows to classify it into one of seven subtypes. A common characteristic of all the subtypes is inflammation within the joints, accompanied by swelling, pain, and stiffness. Destructive lesions may affect periarticular tissue, tendon sheaths and attachments, as well as muscles and bones.

Early diagnosis of JIA and implementation of an effective treatment plan allows to block or minimize the inflammatory and autoimmune activity of the disease, and to prevent or reduce the progress of osteoarticular lesions and organ complications.

### **Aim:**

Due to the heterogeneity of clinical symptoms, the diagnosis of JIA involves a complex process. There are no fully specific biomarkers whose qualitative or quantitative assessment would allow for a quick and accurate diagnosis of the disease and adequate treatment implementation.

The aim of the paper was to assess the value of selected laboratory parameters in diagnosing and monitoring the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The following were analyzed: C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood count, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, vitamin D3, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, antinuclear antibody (ANA), synovial fluid. Analysis was also performed with respect to the prevalence of immune and genetic markers (anti-CCP antibodies, RF, ANA, HLA-B27 antigen) in the serum of JIA patients, as well as the correlation of their presence and levels with the subtype of the disease and the activity of the inflammatory process.

### **Patients and methods:**

The study was based on a retrospective analysis of medical records of patients receiving treatment at the J. Brudziński Provincial Children's Hospital in Bydgoszcz between

1 January 2012 and 31 March 2022. The analysis involved 403 patients (246 females and 157 males) divided into groups based on individual JIA subtypes as per diagnostic criteria.

The study involved an assessment of the patients' medical history, physical examination, and laboratory test results: CRP, blood count (white blood cell count (WBC), hemoglobin levels (HGB), platelet count (PLT)), biochemical tests (creatinine, AST, ALT, vitamin D3), ESR, immunology tests (RF, ANA, anti-CCP antibodies, HLA-B27 antigen).

Analysis of laboratory test results was divided into two parts. The first part, pertaining to the diagnosis stage, aimed at assessing the diagnostic value of the analyzed laboratory parameters in identifying and differentiating between JIA subtypes, and assessing their prevalence and mutual correlations.

The second stage involved analyzing selected laboratory parameters (blood count, CRP, ESR, creatinine, liver enzymes: AST, ALT) throughout a period of two years in order to assess the safety and efficiency of the implemented treatment and to monitor the activity of the disease process.

## **Results:**

The study population included patients with all subtypes of JIA. The largest group consisted of patients with oligoarticular JIA (61.8%), while only 3 patients (0.7%) were diagnosed with the undifferentiated subtype.

Analysis of inflammatory response markers (CRP, ESR, WBC, HGB, PLT) at the time of diagnosis showed significantly higher levels of those parameters in patients with systemic-onset JIA. Elevated levels of CRP, ESR, WBC and PLT were also found in a considerable number of patients with seropositive polyarticular JIA. Patients with the oligoarticular subtype demonstrated normal or slightly elevated levels of inflammatory markers. Connective tissue diseases are accompanied by hematological symptoms. Mild anemia, severe leukocytosis and thrombocytosis were diagnosed mainly in patients with systemic and seropositive polyarticular JIA.

The prevalence of the rheumatoid factor (RF) in the study population was low (2.6%). Its presence was determined in all patients with seropositive polyarticular JIA and in 2.1% of patients with the oligoarticular type. Autoantibodies against citrullinated peptides and proteins proved to be a promising serological marker for JIA. In the study population, they were detected in all subtypes of the disease, though with varying prevalence.

Anti-CCP positivity was determined in all individuals with RF-positive polyarticular JIA, 21.4% of patients with psoriatic arthritis (PsA), 13.9% of patients with RF-negative polyarticular JIA, 11.1% of patients with enthesitis-related arthritis (ERA), 10.9% of individuals with oligoarticular JIA, and – the fewest – 8.3% of patients with systemic-onset JIA.

In order to confirm the autoimmune basis of the disease, the patients were tested for antinuclear antibodies. The presence of ANA, usually at low titers, was determined in 63.7% of the study population, and constituted a significant risk factor for eye inflammation, mostly in female patients.

Presence of the HLA-B27 antigen was associated with the ERA and PsA subtypes (77.8% and 38.5%, respectively), and with the male sex. Mean levels of vitamin D with respect to all JIA types were between 20 ng/ml and 30 ng/ml, which is indicative of hypervitaminosis. Synovial fluid analysis was performed in 70 patients. The fluid was found to have inflammatory properties.

For the purposes of this study, the activity of the disease process was monitored and the safety of the implemented treatment was evaluated during a period of 24 months since diagnosis. Patients were treated with conventional synthetic DMARDs in monotherapy or in combination with glucocorticosteroids.

Patients with moderate disease activity constituted the largest group (83.10%), followed by individuals with high disease activity (14.25%). JIA was of low activity only in 2.64% of the study population.

Laboratory markers used to assess inflammatory activity in the analyzed population of JIA patients included CRP, ESR, and blood count parameters (WBC, HGB, PLT), which were determined during subsequent visits at the rheumatology outpatient clinic. The highest levels of inflammatory markers (CRP, ESR) at the time of diagnosis were found in patients with systemic-onset JIA (109.87 ng/l and 63.32), whereas the lowest – in patients with oligoarticular JIA (7.20 ng/l and 17.17). The highest dynamics of changes in both CRP and ESR concentration were seen in the first 3 months of observation. Normalization of the mean values of these parameters was noted most rapidly in the oligoarticular subtype – 3 months from the start of treatment for CRP, and 1 month in the case of ESR. In patients with the systemic-onset subtype, the process was longer and lasted 15 months for CRP and 9 months for ESR. In the 24th month of observation, mean values of both inflammatory markers were within the normal range for patients with all types of JIA.



A decrease in disease activity was also confirmed by reduced levels of leukocytes and blood platelets, as well as increased concentration of hemoglobin in the blood of all JIA patients undergoing pharmacotherapy. In a few patients from the study population, a temporary increase in liver enzymes (AST, ALT) was observed during treatment with MTX. All patients had normal creatinine levels throughout the entire observation period.

### **Conclusions:**

The presented analysis demonstrated the usefulness of anti-CCP antibodies and the rheumatoid factor in confirming the diagnosis of RF-positive polyarticular JIA.

Due to the autoinflammatory nature of systemic-onset JIA, serological markers (RF, anti-CCP antibodies) are of low diagnostic value for this subtype of the disease.

The HLA-B27 antigen is a useful genetic biomarker, supporting the diagnosis of enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis.

Antinuclear antibodies occur significantly more frequently in oligoarticular JIA and constitute an important prognostic factor for JIA complications taking the form of uveitis.

Inflammatory markers (CRP, ESR, blood count parameters) constitute an effective marker of disease activity for systemic and RF-positive polyarticular JIA.

Assessment of disease activity using inflammatory response markers (CRP, ESR) in the third month of treatment correlates with clinical improvement and is in line with the “treat-to-target” strategy, which proposes that the first assessment of therapy effectiveness should be performed in the third month since the start of treatment. Normalization of the levels of inflammatory markers (CRP, ESR) occurs faster than the clinical criteria for disease remission are met.

Compared to ESR, C-reactive protein is a better and more stable marker demonstrating the activity of the inflammatory process in JIA.

### **Keywords:**

juvenile idiopathic arthritis, JIA, laboratory diagnostics, inflammatory response markers, anti-CCP antibodies, ANA, rheumatoid factor

## IX. PIŚMIENNICTWO

1. Cassidy JT., Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. W: Cassidy JT., Petty RE. (red) Textbook of Pediatric Rheumatology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 2005: 291– 303.
2. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, et al. Juvenile idiopathic arthritis from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1),135.
3. Garner A, Saatchi R, Ward O, Hawley DP. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review of Novel Diagnostic and Monitoring Technologies. *Healthcare.* 2021 Dec;9(12):1683.
4. Rutkowska-Sak L. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - nie tylko nowości. *Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań* 2014, wyd.1, 9-10.
5. 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 classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
6. Fischer K, Brzosko I, Brzosko M. Autoprzeciwciała w praktyce reumatologicznej. *Via Medica. Forum Reumatol.* 2016, tom 2, nr 1, 39-50.
7. Tuszkiewicz - Misztal E, Smolewska E, Postępski J, Olesińska E. Reumatologia wieku rozwojowego. W: Zimmermann - Górka I. (red.) *Postępy reumatologii klinicznej*. Wyd. 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2015: 65-80.
8. Pawłocik W, Wojtala L, Pawlak W, Szymańska J, Możdżyńska A, Musiał L, Grabowska E, Kapłon K, Pacek K, Kamińska I. Juvenile idiopathic arthritis – classification and methods of treatment. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;18(1):76-88.
9. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis & Rheumatology Vol.70,No.1,I* 2018:7-17.
10. Romnicka AM. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2010;7:189-193.
11. Dückers G. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017,117(35-36),599.

12. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, Gazda A, Kołodziejczyk B, Kwiatkowski M, Szczygielska I, Hernik E. Wytyczne PTR. Reumatologia wieku rozwojowego. Reumatologia.2012;50(2):142-161.
13. Hahn Y-S, Kim J-G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean Journal of Pediatrics.2010;53 (!!): 921-930.
14. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JI, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat. Rev. Rheumatol.209;5:616-626.
15. Smolewska E. Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania.2012;2(3):5-18.
16. Szczerkowska -Dobosz A, Rębała K. Genetics of psoriasis – from serological studies of human leukocyte antigens to whole genome association studies. Przegl. Dermat.2011,98:377-383.
17. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Pediatria po Dyplomie.2012;16:23-32.
18. Romnicka A, Roztropowicz-Denisiewicz K. Zarys reumatologii wieku rozwojowego. Wyd. Elamed 2010.
19. Davidson J. Juvenile idiopathic arthritis: a clinical overview. Eur. J.Radiol.2000;33(2): 128-134.
20. Smolewska E, Żuber Z. Current goals of opportunities and prospects for the treatment of juvenile idiopathic arthritis in Poland and in the world. Forum Reumatol.2016, tom2, nr1,14-20.
21. McCurdy D, Parsa MF. Updates in Juvenile Idiopathic Arthritis. Advances in Pediatrics 68 (2021):143-170.
22. Eloiseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. ACR Open Rheumatology Vol.1,No.6,August 2019:345-349.

23. Twilt M, Pradsgaard D, Spannow AH, Horlyck A, Heuck C, et al. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*.2017;15(1),63.
24. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369:767-78.
25. Garner AJ, Saatchi R, Ward O, Hawley DP. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review of Novel Diagnostic and Monitoring Technologies. *Healthcare* 2021;9,1683.
26. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M, Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Nordic Countries. A Population Based Study with Special Reference to the Validity of the ILAR and EULAR Criteria, *J.Rheumatol* 2003; 30; 2275-2282.
27. Thatayatikom A, De Leucio A. Juvenile idiopathic arthritis. 2020. In:StatPearls[Internet].
28. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol* 2014;6:379-393.
29. Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999-2003. *Reumatologia* 2005;43(5):265-273.
30. Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Brózik H i wsp.Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży makroregionu łódzkiego. *Pediatrica Polska*.2005;81(11):995-1001.
31. Macaubas et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 November; 5(11): 616–626.
32. Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WER, Silman AJS, Woo P, Southwood T. British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*.2002;41:1183-1189.
33. Malattia C, Martini A. Juvenile Idiopathic. *The Autoimmune Diseases*, 5<sup>th</sup> ed.; Elsevier Inc.: Amsterdam.The Netherlands, 2013;525-536.
34. Chabros P, Pietrzak A, Gęgała J. Łuszczycyca stawowa, klasyfikacja, aspekty diagnostyczne i kliniczne. *Przegl. Dermat.*2020,107:32-43.

35. Murray KL, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo M, Giannini E, Glass D. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis and Rheumatism*.1999; 42(9): 1843-1853.
36. Carlens C, Jacobsson L, Brandt L. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 9:324-399.
37. Korematsu S, Miyahara H, Kawano T, Yamada H, Akiuoshi K, Sato K, Maeda T, Suenobu S, Izumi T. A relapse of systemic type juvenile idiopathic arthritis after a rubella vaccination in a patient during a long-term remission period. *Vaccine* 2009;5041-5042.
38. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk.Med.J.* 2017,34:90-101.
39. Winsz-Szczotka K, Mencner Ł, Olczyk K. Metabolism of glycosaminoglycans in the course of juvenile idiopathic arthritis. *Postępy Hig Med Dośw* 2016;70:135-142.
40. Lehmann HW, Plentz A, von Landenberg P, Küster RM, Modrow S. Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile arthritis and the induction of antiphospholipid-antibodies. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 333-338.
41. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 664-67.
42. Roztropowicz-Denisiewicz K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zapalne choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. W-wa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL,2005,71-87.
43. Swart JfF de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: how immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur J Immunol* 2016;46:2068-2077.
44. Sur LM, Sur G, Samasca G, Lupan I. Investigation of cellular immunity in juvenile idiopathic arthritis. *Cent Eur Immunol* 2019;44(1):92-96.
45. Odroważ-Sypniewska G. Diagnostyka laboratoryjna wybranych chorób reumatycznych. Wyd MedPharm Polska 2011:21-26.

46. Malengier-Devlies B, Metzemaekers M, Wouters C, Proost P, Matthys P. Neutrophil Homeostasis and Emergency Granulopoiesis: The Example of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in Immunology*.2021;vol.12:1-31.
47. Margheri F, Laurenzana A, Giani T, et al. The protease systems and their pathogenic role in juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2019;18(8):761-766.
48. Świdrowska-Jaros J, Orczyk k, Smolewska E. Macrophages-silent enemies in juvenile idiopathic arthritis. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2016;70:743-750.
49. Kontny E, Kwiatkowska M, Kołodziejczyk B, Romicka A, Rutkowska-Sak L. Cytokiny prozapalne u dzieci z bólem stawów niewyjaśnionego pochodzenia oraz chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawow. *Reumatologia* 2010;48,5:301-306.
50. Niedziela M, Kaminiarczyk D, Adamczyk K, Klimecka I. TNF-alfa, Interleukina-1beta i interleukina -6 w MIZS. *Przegląd reumatologiczny* nr 1.2010 (30), 1-2.
51. Postępski J, Smolewska E, Olesińska E, Tuszkiewicz-Miształ E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W: Zimmermann- Górka I. (red.) *Terapia w chorobach reumatycznych*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018.
52. Kaminiarczyk D, Adamczyk K, Niedziela M. Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Reumatologia* 2010;48,1:62-65.
53. Żuber Z, Rutkowska-Sak L, Smolewska E, Korobowicz-Markiewicz A, Kobusińska K, Dobrzyńska B, Klimecka I, Tłustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii. *Reumatologia* 2013;51,5:328-331.
54. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. Best practice and research. *Clinical rheumatology*.2009;23(5):599-608.
55. Rutkowska-Sak L, Wiland P. Ocena aktywności przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia News* 3-4/2016.
56. Rutkowska-Sak L, Gietka P. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Reumatologia* 2016,supl,1:76-79.

57. Smolewska E, Żuber Z. Zalecenia ACR 2019 leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów a możliwości terapii w warunkach polskich. Forum Reumatol. 2020, tom 6,nr 3, 105-112.
58. Opoka-Winiarska V, Żuber Z, Smolewska E. Diagnostyka i leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – praktyczne wskazówki dla pediatri. Pediatra po Dyplomie 2017;21(3):6-18.
59. Skoczyńska M, Wiland P. Mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za działania niepożądane leków biologicznych. Alergia Astma Immunologia 2018,23(1):14-23.
60. Felis-Giemza A. Przygotowanie pacjenta reumatologicznego do leczenia biologicznego – na co należy zwrócić uwagę. Forum Reumatol.2018,tom4,nr1,61-66.
61. Gumkowska-Sroka O, Kotyla P, Kucharz E. Powikłania infekcyjne w leczeniu biologicznym – profilowanie indywidualne wyzwaniem na przyszłość?Forum Reumatol.2016,tom2,nr4,173-180.
62. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-48.
63. Consolaro A, Ruperto, Bazso A. i wsp. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile, idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009; 61: 658–666.
64. Wallace CA, Giannini EH, Huang B. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 929–936.
65. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol 2004; 31: 2290–2294.

66. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1997 July; 40 (7): 1202-1209.
67. Garner AJ, Saatchi R, Ward O, Hawley DP. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review of Novel Diagnostic and Monitoring Technologies. *Healthcare* 2021,9,1683.
68. Puszczewicz M. Przegląd Reumatologiczny. Wykłady z reumatologii 2018. Badania laboratoryjne w chorobach tkanki łącznej.
69. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2004,vol 18,No.3:249-269.
70. Swart JF, Sytze de Roock, Prakken BJ. Understanding inflammation on juvenile idiopathic arthritis: how immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *European Journal of Immunology*.2016,doi:10.1002/eji.201546092.
71. Opoka-Winiarska V. Od objawu od rozpoznania choroby reumatycznej u dzieci. *Pediatrics po dyplomie*.02. 2020.
72. Żuber Z. Diagnostyka wybranych chorób reumatycznych wieku rozwojowego. *Pediatrics po dyplomie*.2020.
73. Puszczewicz M. Badania serologiczne w chorobach reumatycznych. *Wielka Interna*, t. 9: Reumatologia, red.: Puszczewicz M. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 32-39.
74. Kopczyński P, Matthews-Kozanecka M, Flieger R. Wartość oznaczania białka C-reaktywnego w diagnostyce procesów zapalnych z uwzględnieniem stomatologii – przegląd piśmiennictwa. *Nowiny Lekarskie* 2013,82,3:243-245.
75. Alberdi-Saugstrup M, Zak M, Nielsen S, Herlin T, Nordal E, Berntson L, Fasth A, Rygg M, Müller K. High-sensitive CRP as a predictive marker of long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatol Int* III/ 2017.
76. Yokota S, Mori , Imagawa T, Takei S, Murata T, Tomiita M, Ito Y, Fujikawa S. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosos and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists (2007). *Japan College of Rheumatology* 2007.17:353-363.



77. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online j* 2008;6:11.
78. Ziętkiewicz M, Hajduk A, Wojteczek A, Smoleńska Ż, Czuszyńska Z, Zdrojewski Z. Zespół aktywacji makrofagów – opis trzech przypadków. *Annales Academiae Stetinensis Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*.2012,58,1,55-61.
79. Puszczewicz M.-red. *Wielka Interna. Reumatologia* wyd.II,2016
80. Javadi S, Kan Jh, Orth RC, DeGuzman M. Wrist and ankle MRI of patients with juvenile idiopathic arthritis: identification of unsuspected multicompartmental tenosynovitis and arthritis. *AJR Am. J. Roentgenol*.2014;202:413-417.
81. La C, Quoc Lê P, Ferster A, Goffin L, Spruyt D, Lauwerys B, Durez P, Bpolanger C, Sokolova T, Rasschaert J, Badot V. Serum calprotectin (S100/A8/A9): a promising biomarker in diagnosis and follow-up in different subgroups of juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open Rheumatic&Musculoskeletal Diseases*.2021,7:e001646.
82. Bleesing J, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):965-971.
83. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther* 2016;3(2):187-207.
84. Fischer K, Brzosko M. Diagnostyka laboratoryjna chorób reumatycznych -tom 2. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie 2015.
85. Olewczyk-Gawlik A, Hrycaj P, Łacki JK. Metaloproteinazy w patogenezie zapalnych układowych chorób reumatycznych. *Reumatologia* 2005;43,5:280-285.
86. Sahin A, Bag O, Makay B, Ecevit CO. Role of Hematological Parameters in the Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children with Arthritis. *Andes Pediatrica*. 2022,93(2):229-234.
87. Przegląd Reumatologiczny. Wykłady z reumatologii 2018. Program edukacyjny.
88. Budlewski T, Pomorska E, Makowska JS. Proces zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów a markery obrotu kostnego. *Alergia Astma Immunologia* 2020,25(3):154-165.

89. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*,2004;1079-1084.
90. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: result from the Norfolk Arthritis Register Study a large inception cohort. *Arthritis Rheum.*,2002; 46:906-912.
91. Puszczewicz M, Białkowska-Puszczewicz G, Majewski D. Znaczenie autoprzeciwciał w rozpoznaniu chorób reumatycznych. *Postępy Nauk Medycznych t. XXV, nr 2*, 2012.
92. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in Immunology*.1/2019,vol 9:1-10.
93. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*,2010; 62:2569-2581.
94. Oreskes I, Siltzbach LE. Changes in rheumatoid factor activity during the course of sarcoidosis. *Am.J.Med.*,1968;44:60-67.
95. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*,2009;61:1472-1483.
96. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunological Reviews*.2019,00:1-16.
97. Świątek-Pawelczak A, Cebrowska K, Grasza J. Znaczenie przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ANTI-CCP) we wczesnej diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów – przegląd danych klinicznych. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 1 (38) 2014:55-5.

98. Wu C-Y, Yang H-Y, Lai J-H. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int Journal of Molecular Sciences*.2020;21,4015:1-23.
99. Lipińska J, Smolewska E, Brózik H, Wyka K, Stańczyk J. Przydatność oceny wybranych markerów immunologicznych w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Alergia Astma Immunologia*,2005,10(2):75-82.
100. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, van Venrooij WJ, Klareskog L, Dahlqvist SR. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*,2004;6:303-308.
101. da Mota LMH, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin. Rheumatol*.2009;28:1127-1134.
102. Gilliam BE, Chauhon AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clin. Exp. Rheumatol*.2008;26(3):492-497.
103. Habbib HM, Youssef HM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Immunol. Invest*.2008;37(8):849-857.
104. Tuchocka-Piotrowska A, Zimmermann-Górska I, Białkowska-Puszczewicz G. Określenie przydatności oznaczania przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi (aCCP) w surowicy krwi w rozpoznawaniu reumatoidalnego zapalenia stawów w jego wczesnym okresie. *Reumatologia*.2004;42:223.
105. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*.2000;43(1):155-163.
106. Despre's N, Boire G, López-Longo FJ, Menard HA. The SA system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J. Reumatol*.1994;21:1027-1033.

107. Matuszewska A, Madej M, Wiland P. Markery immunologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*2016;70:251-257.
108. Sznurkowska K, Turczyńska K. Rola autoprzeciwciał w diagnostyce przewlekłych chorób zapalnych u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2015,tom 9, nr1,20-29.
109. EUROLINE ANA Profil 3 plus DFS70 (IgG) .Instrukcja testu ANA firmy EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG.
110. Krefta A, Elert-Kopeć S, Tłustochowicz W. Diagnostyka serologiczna układowych chorób tkanki łącznej – wykrywanie przeciwciał ANA i ANCA według międzynarodowych konsensusów i wytycznych. *Praca pogładowa. Lekarz Wojskowy* 3/2020.
111. Fritzler MJ, Choi MY. Anti-nuclear antibody testing:gold standard revisited. *J.Appl.Lab.Md.*2021;7(1):357-361.
112. Derksen VFA, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* IV. 2017.doi 10.1007/s00281-017-0627-z.
113. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, Toes RE, Trouw LA. Anti – carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.Dis.*,2014;73:780-783.
114. Maslyanskiy A, Lazareva N, Olinek P, Schierack P, Hentschel C, Cuccato J, Bogdanos D, Lapin Sv, Roggenbuck D. Anti-hnRNPB1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in Russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *J.Immunol.Res.*,2014:2014:516593.
115. Romnicka AM. Badania laboratoryjne w rozpoznaniu zapalnych chorób reumatycznych u dzieci. *Pediatrics Polska* 2008;83(6):719-722.
116. Musiej-Nowakowska E, Mączyńska-Rusiniak B, Kołodziejczyk B, Gazda A. HLA-B27 i HLA-DR w prognozowaniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym. *Reumatologia* 2011;49,1:23-31.
117. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2015;53,3:125-130.

118. Srivastava R, Phatak S, Yadav A, Bajpai P, Aggarwal A. HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India. *Reumatol Int* 2016;doi 10.1007/s00296-016-3529-9.
119. Tugal -Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis – classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(1):56-63.
120. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2138-2149.
121. Ferrell EG, et al. Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(3):547-553.
122. Grygiel-Górniak B. *Reumatologia Kompendium PZWL*.
123. McMahon A-M, Tattersall R. Diagnosing juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr. Child Health* 2011;21:552-557.
124. Gohar F, Kessel C, Lavric M, Holzinger D, Foell D. Review of biomarkers in Systemic juvenile idiopathic arthritis: Helpful tools or just playing tricks? *Arthritis Res.*2016,18:1-12.
125. Żuber Z, Kania U, Król-Zdechlikiewicz A, Morawska A, Pilch B, Rajska E, Turowska- Heydel D, Sobczyk M, Chudek J, Rutkowska-Sak L. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. *Mac J Med Scien* 2014; 7; 56-61.
126. Dąbkowska K, Wojdas M, Winsz-Szczotka K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów- postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. *Farm Pol*,2019,75(1):34-43.
127. Aoust L, Rossi-Semerano L, Konè-Paut I, Dusser P. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a French perspective. *Orphaner Journal of Rare Diseases*.2017:12-43.
128. Tiller G, Buckle J, Allen R, Munro J, Gowdie P, Cox A, Akikusa J. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes of an inception cohort of Australian children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Nov 9; 16(1): 69.

129. Alzyoud RM, Alsuweiti O, Almaaitah HQ, Aladaileh BN, Alnoubani MK, Alwahadneh AM. Juvenile idiopathic arthritis in Jordan: single center experience. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19:90.
130. Salah S, Hamshary A, Lotfy H, Rahman H. Juvenile idiopathic arthritis the Egyptian experience. *J Med Sci*. 2009;9(2):98-102.
131. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472-479.
132. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean; result from the registry of the Turkish pediatric rheumatology association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-116.
133. Shen Ch-Ch, Yeh K-W, Ou L-S, Yao T-Ch, Chen L-Ch, Huang J-L. Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2012)xx,1-7.
134. Menon NVB, Peethambaran G, Puthiyaprayil AT, Nambudakath C, Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016.
135. Al-Hemairi MH, Albokhari SM, Muzaffer MA. The pattern of juvenile idiopathic arthritis in a single tertiary center in Saudi Arabia. *Int J Inflamm*. 2016;2016:7802957.
136. Naser WE. Assessment of the quality of life of Iraqi children with juvenile idiopathic arthritis; a single-center study. *Med J Babylon*. 2019;16:65-69.
137. Berhold E, Månsson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):218.
138. Sarkar S, Alam MdM, Das G, Datta S. Inflammatory Markers and Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr*. 2017.

139. Liang T-C, Hsu C-T Yang Y-H, Lin Y-T, Chiang B-L. Analysis of childhood reactive arthritis and comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* (2005) 24:388-393
140. Huang H, Qian X, Yu H, Li J, Zhang Y. Clinical analysis in 202 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*.2013;32:1021-1027.
141. Shakeel A, Seyed RA, Sidra I, Nabil S. Clinical and Biochemical Characteristics of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons* 2014, Vol.24(7):498-502.
142. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 197;24:1477-1485.
143. Lane SK, Gravel JW. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician* 2002;31:362-371.
144. Wu J-F, Yang Y-H, Wang L-C, Lee J-H, Shen E-Y, Chiang B-L. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007;25:782-785.
145. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109(Suppl 1):II11-4.
146. Calderon A, Wener MH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein. *Hosp Med Clin* 1(2012):313-337.
147. Colombet I, Pouchot J, Kronz V, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med* 2010;123(9):863.
148. Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory Tests in the Diagnosis and Follow-Up of Pediatric Rheumatic Diseases: An Update. Elsevier Inc. 2008.12.001:53-72.
149. Brahn E, Paulus HE. Is Erythrocyte Sedimentation Rate the Preferable Measure of the Acute Phase Response in Rheumatoid Arthritis? *The Journal of Rheumatology* 2004;31:5.
150. Siudzińska A, Łobos M, Sujecki A, Paradowski M. Analiza porównawcza wyników oznaczeń laboratoryjnych biomarkerów zapalenia – wskaźnika sedymentacji krwinek czerwonych (ESR) i białka C-reaktywnego (CRP) w stanach zapalnych u pacjentów hospitalizowanych. *Folia Medica Lodziensia*, 2013, 40/2:207-233.

151. Paulus HE, Brahn E. Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in rheumatoid arthritis? J Rheumatol 2004;31:838-840.
152. Instrukcja użycia 2018 Beckmann Coulter AU dla CRP hs.
153. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Próbkki: od pacjenta do laboratorium. Wpływ zmienności przedanalizycznej na jakość wyników laboratoryjnych. 2009 Med. Pharm Polska.
154. Dev S, Singh A. Study of role of serum amyloid A (SAA) as a marker of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. J Family Medicine and Primary Care.2019;8:2129-2133.
155. Jonsson MK, Sundlisaeter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga A-B, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. Ann heum Dis 2017;0:1-7.
156. Kopeć-Mędrek M, Widuchowska M, Kucharz EJ. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. Reumatologia 2016;54,6:306-309.
157. Chełstowska M, Warzocha K. Objawy kliniczne i zmiany laboratoryjne w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2006, Via Medica,Tom 2,nr3:105-116.
158. red. Dembińska-Kieć A, Naskalski J, Solnica B. Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej.Wyd 5,2022.
159. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.Ann Rheum Dis.2010;69(9):1580-1588.
160. Fischer K, Brzosko I, Brzosko M. Autoprzeciwciała w praktyce reumatologicznej.Via Medica J.Forum Med Rodz,vol 2,No1 (2016).
161. Lipińska J. Znaczenie przeciwciał anti-CCP w MIZS. Wykłady z reumatologii. Przegląd Reumatologiczny.2009, nr3-4(27):6-7.
162. Carpenter L, Norton S, Nikiphorou E, et al. Early Rheumatoid Arthritis Study and the Early Rheumatoid Arthritis Network. Reduction in Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis Over Twenty-Five Years: Changing Contribution Pro Rheumatoid



Factor in Two Multicenter UK Inception Cohors. Arthritis Care Res (Hoboken).2017;69(12):1809-1817.

163. Zengin O, Yildiz H, Demir ZH, et al. Rheumatoid Factor and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection: Review. Adv Clin Exp Med. 2017;26(6):987-990.
164. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. Rheumatoid Factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology. Curr Rheumatol Rep 2008;10:156-163.
165. Chatfield SM, Wicks IP, Sturgess AD, Roberts LJ. Anti-citrullinated peptide antibody: death of the rheumatoid factor? MJA. 2009;vol.190,12:693-695.
166. Spârchez M, Miu N, Bolba C, Iancu M, Spârchez Z, Rednic S. Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients. Clin Rheumatol 2014. doi 10.1007/s10067-015-2971-5.
167. Iwaszkiewicz C, Leszczyński P. Serological markers in the diagnosis of rheumatoid arthritis – a clinician's perspective. Forum Reumatol. 2018,tom4, nr3, 169-177.
168. Ferrucci ED, Majka DS., Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:239-246.
169. Brunner JKH, Sitzmann FC. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol (2006)16:372-375.
170. Low JM, Chauhan AK, Kietz DA, Daud U, Pepmueller PH, Moore TL. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004;31:1829-1833.
171. Żuber Z, Piegza A, Sobczyk M, Garlicka A. Wartość oznaczenia przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Reumatologia 2006;44:255-259.
172. Wiśłowska M, Felis-Giemza A, Martyba M, Kapła A. Korelacja pomiędzy stężeniem przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) a stopniem zaawansowania choroby wg Larsena -Dale'a, obecnością czynnika reumatoidalnego i

markerów zapalenia oraz aktywnością choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Problemy Lekarskie* 2010;46;1:5-11.

173. Thorton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, et al. Systemic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Archives Disease Childhood*.2006;91:753-761.
174. Nigrovic PA, White PH. Care of the Adult with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatism*.2006;55:2:208-216.
175. Devint P, Hoffman IEA, Rogge S, et al. Effect of age on prevalence of anticitrullinated protein/peptide antibodies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*.2006;45(2):204-208.
176. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Peditric Clinics* 2018;65(4):691-709.
177. Kasapçopur O, Altun S, Aslan M, Karaarslan S, Kamburoglu-Goksel A, Saribas S, et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1687-1689.
178. Lipińska J, Smolewska E, Brózik H, Stańczyk J. Markery immunologiczne w diagnostyce i prognozowaniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów. *Alergia Astma Immunologia*,2005,10(3),117-124.
179. Visser H, Le Cessie S, Vos K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early. *Arthritis Rheum* 2002;6:357-365.
180. Jansen ALMA, van der Horst-Briunsma IE, van Schaardenburg D, et al. Rheumatoid Factor and Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide Differentiate Rheumatoid Arthritis from Undifferentiated Polyarthritis in Patients with Early Arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074-2076.
181. Bas S, Genevay S, Meyer O, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:677-680.

182. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin N Am* 65(2018),657-674.
183. Tebo AE, Jaskowski T, Davis W, Whiting A, Clifford B, et al. Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10(1):29.
184. Hügler B, Hinze C, Lainka E, Fischer N, Haas J-P. Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile arthritis points toward an autoimmune phenotype later in the disease course. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:28.
185. Duarte A. Outcome of an inception cohort of juvenile arthritis in the 21<sup>st</sup> century. *Pediatric Rheumatology* 2017,15.
186. Glerup M, Herlin T, Twilt M. Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2017;36(3):671-676.
187. Nordal E, Rypdal V, Christoffersen T, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al. Incidence and predictors of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15(1):66.
188. Politi C. Monoarticular juvenile idiopathic arthritis: a unique entity? *Arthritis Rheum.* 2017;69.
189. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, Kilic FZ, Sag, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: a retrospective study, JUPITER. *Pediatr. Rheumatol.* 2021;19(1).
190. Cassidy J. Ophthalmologic Examinations in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1843-1845.
191. Nigrovic PA, Mannion M, Prince F et al. Anakinra as first-line disease-modifying Therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-555.

192. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*2005;32:1805-1810.
193. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.*2012.Feb;90(1):91-95.
194. Pelegrin L, Casaroli-Marano R, Anton J, Garcia de Vicuña MC, Molina-Prat N, Aróstegui JI, Yagüe J, Rios J, Adan A. Predictive Value of Selected Biomarkers, Polymorphisms, and Clinical Features for Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uvetis. *Ocular Immunology&Inflammation*,2014,22(3):208-212.
195. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis -associated uvetis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* XXX(2018)1-18.
196. Cosickic A, Halilbasic M, Selmovic A, Avdagic H. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis, our Observations. *Med Arch.*2017;71(1):52-55.
197. Angeles-Han S, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouster-Stevens K, Vogler LB, Lambert SR, Drews-Botsch C, Prahalad S. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatric Rheumatology* (2015),13-19.
198. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneidr R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism.*2010.Jun;62(6):1824-1828.
199. Dannecker G, Quartier P. Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification, Clinical Presentation and Current Treatments. *Hormone Research* 2009;72 (suppl 1);4-12.
200. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(31):89-93.
201. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, Rygg M, Toftedal O, Nielsen S, Fasth A, Berntson L, Nordal E, Herlin T. Long-Term Outcomes in Juvenile

Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care&Research* Vol.72,No.4, April 2020:507-516.

202. Avčin T, Cimaz R, Falcini F, Zulian F, Martini G, Simonini G, Porenta-Besic V, Cecchini G, Borghi MO, Meroni PL. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheu Dis* 2002;61:608-611.
203. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Straume B, Rygg M. Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (2011) Ongoing disease activity and changing categories in a long-term Nordic study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 63;2809-2818.
204. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert R. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. *Best Practice & Research Clin Rheumatol* 2006;vol.20,No3:571-591.
205. Marini F, Falcini F, Stagi S, Fabbri S, Ciuffi S, Rigante D, Cerinic MM, Brandi ML. Study of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphisms in a cohort of Italian patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scientific Reports*.2020,10:17550.
206. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of Vitamin D Levels in Children, Adolescents, and Young Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J of Rheumatol* 2014;41:9:1892-1884.
207. Lisowska KA, Bryl E. Rola witaminy D w rozwoju chorób autoimmunologicznych. *Postępy Hig Med. Dosw (online)*,2017;71:797-810.
208. Brunzel NA. red. Wyd polskiego Kemon H, Mantur M. Diagnostyka laboratoryjna moczu i innych płynów ustrojowych. Wydanie 3, Wrocław 2016.
209. Płyny z jam ciała – Sysmex Educational Enhancement and Development/2019.
210. Flato B, Lien G, Smerdel A, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14,9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386-393.
211. Lurati A, Gerlonil V, Gattinara M et al. Accuracy of preliminary remission criteria in predicting a good outcome in some JIA categories. A 761 case cohort study with a 7 year

mean follow-up. Abstract presented at the Young Investigators Meeting of the Paediatric Rheumatology European Society (PRES), Amsterdam, 20-21 June 2006.

212. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, Petersson IF, Forsblad-D'elia H. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*. 2013 May; 40 (5): 715-24.
213. Shoop-Worrall S, Kearsley-Fleet L, Thomson W, Verstappen S, Hyrich K. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 47 (2017) 331-337.
214. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. Factors affecting clinical and therapeutic outcomes of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:312-317.
215. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, Schöntube M, Zink A (2000) Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 27(9):2256.
216. Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:7-13.
217. Flat B, Leien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, SØrskaa D, Moun T, Ploski R (2003) Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 30(2):386-393.
218. Świergot J, Gruszecka-Marczyńska K, Szechiński J. Sześciomiesięczne badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2005;43,5:257-264.
219. Amin TS, Shenton S, Mulligan K, Wedderburn LR, Wood M, VanRooyen V, et al. Strategies for the prevention and management of methotrexate-related nausea and vomiting in juvenile idiopathic arthritis: results of a UK paediatric rheumatology prescriber survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54 (11): 2108–9.
220. Falvey S, Shipman L, Ilowite N, Beukelman T. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* Jun 19; 15(1): 52.

221. Kocharla L, Taylor J, Weiler T, Ting TV, Luggen M, Brunner HI. Monitoring Methotrexate Toxicity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*.2009;36:12.
222. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 197–200.
223. Tłustochowicz W. Międzynarodowe wytyczne stosowania MTX w chorobach reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2012;50,2:91-92.
224. Çakan N, Karadag SG, Tanatar A, Ayaz NA. The frequency of macrofage activation syndrome and disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):900-904.

## SPIS TABEL

|                |                                                                                                                               |    |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela I.      | Lista wykluczeń dla rozpoznania MIZS [7].                                                                                     | 12 |
| Tabela II.     | Klasyfikacja MIZS wg ILAR zmodyfikowana w 2001 r. [5].                                                                        | 13 |
| Tabela III.    | Udział alleli układu HLA w rozwoju poszczególnych typów MIZS [4,32].                                                          | 21 |
| Tabela IV.     | Przykładowe geny spoza układu HLA zwiększające ryzyko zachorowania na MIZS [4,14].                                            | 23 |
| Tabela V.      | Stopnie aktywności choroby wg American College of Rheumatology z 2011 roku (ACR), [62].                                       | 28 |
| Tabela VI.     | Objawy kliniczne i laboratoryjne w zespole aktywacji makrofagów (MAS) [22,79].                                                | 33 |
| Tabela VII.    | Wyniki badań laboratoryjnych charakterystycznych dla poszczególnych typów MIZS - dane z literatury [4,10,38,119,120,121,122]. | 42 |
| Tabela VIII.   | Postacie MIZS w badanej populacji pacjentów.                                                                                  | 46 |
| Tabela IX.     | Płeć pacjentów z MIZS.                                                                                                        | 47 |
| Tabela X.      | Różnice w wynikach udziału płci pomiędzy podtypami MIZS.                                                                      | 47 |
| Tabela XI.     | Średni wiek pacjentów w badanych podtypach MIZS.                                                                              | 48 |
| Tabela XII.    | Różnice wieku pomiędzy grupami płci.                                                                                          | 49 |
| Tabela XIII.   | Wartości referencyjne wybranych parametrów morfologii krwi.                                                                   | 51 |
| Tabela XIV.    | Wartości referencyjne badanych parametrów biochemicznych.                                                                     | 52 |
| Tabela XV.     | Wartości CRP w badanych podtypach MIZS.                                                                                       | 55 |
| Tabela XVI.    | Wyniki CRP pacjentów z MIZS.                                                                                                  | 56 |
| Tabela XVII.   | Różnice w wynikach CRP pomiędzy badanymi podtypami MIZS.                                                                      | 57 |
| Tabela XVIII.  | Wartości CRP w grupach płci.                                                                                                  | 58 |
| Tabela XIX.    | Wyniki stężenia CRP w grupach płci.                                                                                           | 58 |
| Tabela XX.     | Różnice w wynikach CRP w zależności od płci.                                                                                  | 59 |
| Tabela XXI.    | Wartości OB w badanych podtypach MIZS.                                                                                        | 59 |
| Tabela XXII.   | Wyniki OB w badanych podtypach MIZS.                                                                                          | 60 |
| Tabela XXIII.  | Różnice w wynikach OB pomiędzy badanymi podtypami MIZS.                                                                       | 61 |
| Tabela XXIV.   | Wartości OB w grupach płci.                                                                                                   | 62 |
| Tabela XXV.    | Wyniki OB w grupach płci.                                                                                                     | 62 |
| Tabela XXVI.   | Różnice w wynikach OB w zależności od płci.                                                                                   | 63 |
| Tabela XXVII.  | Korelacje wyników CRP względem OB u badanych pacjentów z MIZS.                                                                | 64 |
| Tabela XXVIII. | Korelacje między poziomem CRP i OB a stężeniem HGB u badanych pacjentów z MIZS.                                               | 65 |



|                 |                                                                                   |    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela XXIX.    | Korelacje między poziomem CRP, OB a wiekiem badanych pacjentów z MIZS. ....       | 66 |
| Tabela XXX.     | Wartości WBC w badanych podtypach MIZS. ....                                      | 67 |
| Tabela XXXI.    | Wyniki WBC w badanych podtypach MIZS. ....                                        | 68 |
| Tabela XXXII.   | Różnice w wynikach WBC pomiędzy badanymi podtypami MIZS. ....                     | 68 |
| Tabela XXXIII.  | Wartości HGB w badanych podtypach MIZS. ....                                      | 69 |
| Tabela XXXIV.   | Wyniki HGB w badanych podtypach MIZS. ....                                        | 70 |
| Tabela XXXV.    | Wartości PLT w badanych podtypach MIZS. ....                                      | 71 |
| Tabela XXXVI.   | Wyniki PLT w badanych podtypach MIZS. ....                                        | 72 |
| Tabela XXXVII.  | Czynnik RF w badanych podtypach MIZS. ....                                        | 73 |
| Tabela XXXVIII. | Różnice w wynikach RF pomiędzy badanymi podtypami MIZS. ....                      | 73 |
| Tabela XXXIX.   | Czynnik RF w grupach płci. ....                                                   | 73 |
| Tabela XL.      | Różnice w wynikach RF w zależności od płci. ....                                  | 74 |
| Tabela XLI.     | Przeciwciała anti-CCP w badanych podtypach MIZS. ....                             | 74 |
| Tabela XLII.    | Różnice w wynikach anti-CCP pomiędzy badanymi podtypami MIZS. ....                | 74 |
| Tabela XLIII.   | Przeciwciała anti-CCP w grupach płci. ....                                        | 75 |
| Tabela XLIV.    | Różnice w wynikach anti-CCP w zależności od płci. ....                            | 75 |
| Tabela XLV.     | Średni wiek pacjentów z dodatnimi anti-CCP. ....                                  | 75 |
| Tabela XLVI.    | Korelacja wyników anti-CCP i czynnika RF u pacjentów z MIZS. ....                 | 75 |
| Tabela XLVII.   | Wyniki ANA w badanych podtypach MIZS. ....                                        | 76 |
| Tabela XLVIII.  | Miana przeciwciał ANA w poszczególnych typach fluorescencji. ....                 | 77 |
| Tabela XLIX.    | Wyniki ANA w grupach płci. ....                                                   | 78 |
| Tabela L.       | Różnice w wynikach ANA w zależności od płci. ....                                 | 78 |
| Tabela LI.      | Obecność antygenu HLA-B27 w badanych podtypach MIZS. ....                         | 78 |
| Tabela LII.     | Antygen HLA-B27 w grupach płci. ....                                              | 79 |
| Tabela LIII.    | Różnice w wynikach HLA-B27 w zależności od płci. ....                             | 79 |
| Tabela LIV.     | Stężenia witaminy D3 w badanych podtypach MIZS. ....                              | 79 |
| Tabela LV.      | Wyniki witaminy D3 w badanych podtypach MIZS. ....                                | 80 |
| Tabela LVI.     | Wyniki stężenia białka w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS. ....          | 83 |
| Tabela LVII.    | Wartości glukozy w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS. ....                | 84 |
| Tabela LVIII.   | Wyniki leukocytów i erytrocytów w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS. .... | 86 |
| Tabela LIX.     | Czynnik RF w płynie stawowym. ....                                                | 87 |

|                 |                                                                                                                                       |     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela LX.      | Korelacja pozytywnego RF w płynie stawowym z RF w surowicy krwi pacjentów z MIZS. ....                                                | 87  |
| Tabela LXI.     | Występowanie zapalenia błony naczyniowej oka u badanych pacjentów z MIZS. ....                                                        | 88  |
| Tabela LXII.    | Zapalenie błony naczyniowej oka w grupach płci. ....                                                                                  | 88  |
| Tabela LXIII.   | Pacjenci z MIZS w trakcie farmakoterapii.....                                                                                         | 89  |
| Tabela LXIV.    | Początkowa aktywność choroby u pacjentów z MIZS. ....                                                                                 | 89  |
| Tabela LXV.     | Średnie wartości CRP w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii.....                                                        | 90  |
| Tabela LXVI.    | Średnie wartości OB u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii. ....                                                                 | 91  |
| Tabela LXVII.   | Średnie wartości WBC u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii. ....                                                                | 92  |
| Tabela LXVIII.  | Średnie wartości HGB u pacjentów z MIZS w trakcie leczenia. ....                                                                      | 93  |
| Tabela LXIX.    | Średnie wartości PLT u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii. ....                                                                | 94  |
| Tabela LXX.     | Średnie wartości CRP w grupach pacjentów z uwzględnieniem początkowej aktywności choroby w trakcie dwuletniego okresu obserwacji..... | 95  |
| Tabela LXXI.    | Dynamika zmian średnich wartości CRP podczas dwuletniego okresu obserwacji u pacjentów w grupach aktywności choroby. ....             | 97  |
| Tabela LXXII.   | Remisja u pacjentów w czasie 24- miesięcznego okresu obserwacji. ....                                                                 | 98  |
| Tabela LXXIII.  | Uzyskanie remisji pacjentów w zależności od podtypu MIZS. ....                                                                        | 98  |
| Tabela LXXIV.   | Rodzaj objawów niepożądanych u pacjentów z MIZS w trakcie farmakoterapii. ....                                                        | 99  |
| Tabela LXXV.    | Średnie wartości ALT podczas 24-miesięcznej obserwacji w trakcie farmakoterapii. ....                                                 | 100 |
| Tabela LXXVI.   | Średnie wartości AST pacjentów z MIZS w trakcie leczenia. ....                                                                        | 101 |
| Tabela LXXVII.  | Średnie wartości kreatyniny u pacjentów z MIZS podczas 24-miesięcznej obserwacji w trakcie farmakoterapii. ....                       | 102 |
| Tabela LXXVIII. | Procentowy rozkład podtypów MIZS w różnych krajach [125,129,130,131,132,133,134,135,136,137]. ....                                    | 106 |
| Tabela LXXIX.   | Przeciwciała anty-CCP w różnych jednostkach chorobowych [108,161,167]. ....                                                           | 114 |
| Tabela LXXX.    | Pozytywność wyników ANA w MIZS w różnych krajach – dane literatury [125,129,183,184,185,186,187,188,189]. ....                        | 118 |
| Tabela LXXXI.   | Pozytywność HLA-B27 w poszczególnych podtypach MIZS – dane literatury [118,127,133,134,199,203]. ....                                 | 122 |
| Tabela LXXXII.  | Charakterystyka badanych pacjentów z MIZS.....                                                                                        | 126 |

## SPIS RYCIN

|            |                                                                                                                     |    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rycina 1.  | Przynależność podtypów MIZS do proponowanych 4 głównych grup chorób zapalnych stawów [9 w modyfikacji własnej]..... | 15 |
| Rycina 2.  | Grupy leków stosowanych w terapii MIZS [10, 20,58,97]. .....                                                        | 26 |
| Rycina 3.  | Typy fluorescencji przeciwciał ANA [109].....                                                                       | 39 |
| Rycina 4.  | Postacie MIZS badanych pacjentów. ....                                                                              | 46 |
| Rycina 5.  | Średni wiek pacjentów w podtypach MIZS.....                                                                         | 49 |
| Rycina 6.  | Średnie wartości CRP w badanych podtypach MIZS.....                                                                 | 56 |
| Rycina 7.  | Rozkład procentowy wyników CRP w badanych podtypach MIZS. ....                                                      | 57 |
| Rycina 8.  | Średnie wartości CRP w zależności od płci. ....                                                                     | 58 |
| Rycina 9.  | Średnie wartości OB w badanych podtypach MIZS. ....                                                                 | 60 |
| Rycina 10. | Rozkład procentowy wyników OB w badanych podtypach MIZS.....                                                        | 61 |
| Rycina 11. | Średnie wartości OB w zależności od płci. ....                                                                      | 62 |
| Rycina 12. | Średnie wyniki stężenia CRP i OB w badanych podtypach MIZS. ....                                                    | 63 |
| Rycina 13. | Poziom markerów zapalnych w badanych podtypach MIZS. ....                                                           | 64 |
| Rycina 14. | Dynamika stężeń CRP i wartości OB u badanych pacjentów z MIZS. ....                                                 | 65 |
| Rycina 15. | Korelacje wyników CRP i OB z wynikami stężenia HGB pacjentów z MIZS.....                                            | 65 |
| Rycina 16. | Korelacje CRP i OB względem wieku badanych pacjentów z MIZS.....                                                    | 66 |
| Rycina 17. | Średnie wartości WBC w badanych podtypach MIZS. ....                                                                | 67 |
| Rycina 18. | Średnie wartości HGB w badanych podtypach MIZS.....                                                                 | 69 |
| Rycina 19. | Rozkład procentowy wyników HGB w badanych podtypach MIZS. ....                                                      | 70 |
| Rycina 20. | Średnie wartości PLT w badanych podtypach MIZS. ....                                                                | 71 |
| Rycina 21. | Wzór określenia miana przeciwciał ANA. ....                                                                         | 77 |
| Rycina 22. | Średnie stężenie witaminy D3 w podtypach MIZS. ....                                                                 | 80 |
| Rycina 23. | Rozkład procentowy wyników witaminy D3 w badanych podtypach .....                                                   | 81 |
| Rycina 24. | Hipowitaminoza D w aktywnym procesie zapalnym u pacjentów z MIZS.....                                               | 82 |
| Rycina 25. | Średnie stężenie witaminy D3 w podtypach MIZS na tle średnich wartości CRP i OB. ....                               | 82 |
| Rycina 26. | Średnie stężenie białka w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS.....                                            | 84 |
| Rycina 27. | Średnie stężenia glukozy w płynach stawowych pacjentów z MIZS.....                                                  | 85 |
| Rycina 28. | Średnie wyniki leukocytozy w płynie stawowym w badanych podtypach MIZS. ....                                        | 86 |
| Rycina 29. | Dynamika zmian stężenia CRP w surowicy chorych z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii. ....                     | 90 |

|            |                                                                                                                              |     |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rycina 30. | Dynamika zmian OB u chorych z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.....                                                  | 92  |
| Rycina 31. | Dynamika zmian WBC u pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.....                                               | 93  |
| Rycina 32. | Dynamika zmian HGB u pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniego okresu leczenia. ....                                            | 94  |
| Rycina 33. | Dynamika zmian PLT u chorych z MIZS w trakcie dwuletniej farmakoterapii.....                                                 | 95  |
| Rycina 34. | Dynamika zmian średnich wartości CRP podczas dwuletniego okresu obserwacji<br>u pacjentów w grupach aktywności choroby. .... | 96  |
| Rycina 35. | Dynamika zmian średnich wartości OB podczas dwuletniego okresu obserwacji<br>u pacjentów w grupach aktywności choroby. ....  | 97  |
| Rycina 36. | Dynamika zmian stężenia ALT w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniej<br>farmakoterapii. ....                         | 100 |
| Rycina 37. | Dynamika zmian stężenia AST w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie dwuletniej<br>farmakoterapii. ....                         | 101 |
| Rycina 38. | Dynamika zmian stężenia kreatyniny w surowicy pacjentów z MIZS w trakcie<br>leczenia. ....                                   | 102 |
| Rycina 39. | Dynamika zmian CRP i OB po zadziałaniu bodźca aktywującego proces zapalny<br>[150,151].....                                  | 109 |

## ZAŁĄCZNIKI

### Zgoda Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy  
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 219/2022

Bydgoszcz, 19.04.2022 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11.05.1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4.03.2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP

#### Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu 19.04.2022 r. przeanalizowała wniosek, który złożyła kierownik badania:

**mgr Aleksandra Kowalska**

**Bank Krwi z Pracownią Immunologii Transfuzjologicznej**

**Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy**

z zespołem w składzie:

**prof. dr hab. Andrzej Kurylak**

w sprawie badania:

**„Analiza badań laboratoryjnych u chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym w Bydgoszczy”.**

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

#### **Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku**

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2012r. do 31.03.2020 r.

**Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (19.04.2022 r.) do końca 2022 r.**

*Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii*

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

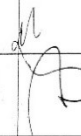
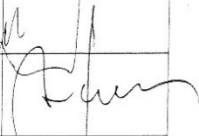
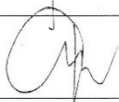
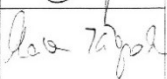
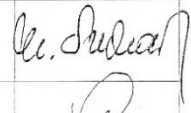
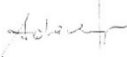
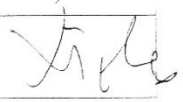
Otrzymuje:

mgr Aleksandra Kowalska

Bank Krwi z Pracownią Immunologii Transfuzjologicznej

Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy

Lista obecności  
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej  
w dniu 19.04.2022 r.

| Lp. | Imię i nazwisko                                      | Funkcja/ Specjalizacja                              | Podpis                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Prof. dr hab. med. Karol Śliwka                      | medycyna sądowa                                     |    |
| 2.  | Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas                       | prawniczka                                          |    |
| 3.  | Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska | pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca |    |
| 4.  | Prof. dr hab. med. Marek Grabiec                     | położnictwo, ginekologia onkologiczna               |    |
| 5.  | Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopotka                 | choroby wewnętrzne, gastroenterologia               |    |
| 6.  | Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk               | chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna        |                                                                                       |
| 7.  | Dr hab. n. med. Maciej Ślupski, prof. UMK            | chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna        |                                                                                       |
| 8.  | Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK     | anestezjologia i intensywna terapia                 |                                                                                       |
| 9.  | Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM            | duchowny                                            |  |
| 10. | Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska                | pediatria, choroby płuc                             |  |
| 11. | Mgr prawa Patrycja Brzezińska                        | prawniczka                                          |  |
| 12. | Mgr farm. Aleksandra Adamczyk                        | farmaceutka                                         |  |
| 13. | Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska                       | pielęgniarka                                        |  |