

УДК 616.72-002-053.2-036.1"311/312"-085-035-036.8

## О.А. Ошлянська<sup>1,2</sup>, Н.А. Меланчук<sup>1</sup> Особливості сучасного перебігу ювенільних артритів у дітей

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.1(77):42-51; doi 10.15574/PP.2019.77.42

**Мета** — вивчити особливості сучасного клінічного перебігу ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) в дітей.**Пацієнти та методи.** Статистичний аналіз проведено за допомогою багатофакторного кореляційного та лінійного дисперсного методів за даними історій хвороби та амбулаторних карток, а також додаткових анкетувань. Проаналізовано клінічний перебіг ювенільних артритів у 47 дітей (20 хлопчиків та 27 дівчаток) віком 1–18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2017–2018 рр. та педіатричному відділенні для дітей віком 3–17 років Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.**Результати.** Найбільш поширеними варіантами серед усіх вікових груп був поліартрит (38,3%) та олигоартрит (31,9%). У вікових групах 1–6 років і 13–17 років переважав поліартрикулярний варіант ЮІА, у віковій групі 7–12 років — олигоартрит. У цілому, в обстежених дітей середній вік дебюту хвороби становив 5,5±1,0 року, середня тривалість захворювання — 4,5±1,0 року. Більш агресивний перебіг і висока активність хвороби в дітей з поліартрикулярним варіантом ЮІА сприяли вірогідно більшій кількості суглобів із кістковими деструкціями порівняно з іншими групами дітей. Саме в цих дітей відмічалися найбільш інвалідизуючі локалізації ураження (суглобів кистей, гомілково-стопних, променевозап'ястних суглобів).**Висновки.** У цілому, порівняно з історичним контролем середній вік дебюту ЮІА сьогодні зміщується на більш молодший (5,5±1,0 року). Це пояснюється поліпшенням первинної діагностики після впровадження в практику вітчизняної охорони здоров'я сучасних критеріїв його діагностики. Отримані результати свідчать, що загальна активність ЮІА суттєво зменшується, майже відсутні випадки з високою активністю хвороби, не спостерігається персистенції вісцеральних уражень. Більш тяжкий суглобовий синдром притаманний лише поліартрикулярному варіанту ЮІА. Проведений аналіз показує суттєве поліпшення подальшого перебігу і ступеня функціональних порушень у дітей з ЮІА. Це пояснюється впровадженням у клінічну практику сучасних методів патогенетичної терапії (зберігання невисоких значень JADAS та відсутність хворих із високим JADI серед пацієнтів із несприятливим прогнозом хвороби в разі призначення ГБТ).**Ключові слова:** діти, ювенільний артрит, перебіг.

### Features of the current course of juvenile arthritis in children

O.A. Oshlyanska<sup>1,2</sup>, N.A. Melanchuk<sup>1</sup><sup>1</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv**Purpose** — to study of the features of the modern clinical course of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in children.**Patients and methods.** The statistical analysis conducted by means of multivariate correlation and linear disperse methods based on the history of diseases and outpatient cards, and additional questionnaires conducted an analysis of the clinical course of juvenile arthritis in 47 children (20 boys and 27 girls) aged 1 to 18 years who were on inpatient treatment in the department for older children with pathology of the respiratory organs, digestion, rheumatic and allergic diseases of the SI «IPOG named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» in 2017–2018 and pediatric department for children from 3 to 18 years old of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDIT» of the Ministry of Health of Ukraine.**Results.** The most common variants among all age groups are polyarthritis (38.3%) and oligoarthritis (31.9%). In the age group of 1–6 years and 13–17 years there is a polyarticular variant of the JIA, in the age group of 7–12 years — an oligoarthritis. In general, in the examined children, the average age of the debut of the disease was 5.5±1.0 years, the average duration of the disease was 4.5±1.0 years. The more aggressive course and high activity of the disease in children with JIA also contributed to a significantly higher value of the number of joints from bone destruction in this group of patients in comparison with other groups. It is in them that the most disabling lesions are localized (joints of the brushes, tibia, foot, articular joint).**Conclusions.** In general, in comparison with historical control, the average age of the debut of JIA today shifts to a younger age (5.5±1.0 years), which is explained by the improvement of primary diagnosis after the introduction of modern criteria for diagnosis in domestic health care practice. The obtained results also indicate that the overall activity of JIA is significantly reduced today, there are almost no cases with high disease activity, there is no persistence of visceral lesions. The more severe articular syndrome remains inherent in polyarticular variants of JIA. The analysis showed significant improvement and further course and degree of functional disorders in children with juvenile arthritis, which is explained by the introduction of modern methods of pathogenetic therapy in the clinical practice (storage of low values of JADAS and absence of patients with high JADI among patients with unfavourable disease prognosis in the appointment of GBT).**Key words:** children, juvenile arthritis, course.

### Особенности современного течения ювенильных артритов у детей

Е.А. Ошлянская<sup>1,2</sup>, Н.А. Меланчук<sup>2</sup><sup>1</sup>Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев**Цель** — изучить особенности современного клинического течения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у детей.**Пацієнти та методи.** Статистичний аналіз проведено з допомогою багатофакторного кореляційного та лінійного дисперсного методів по даних історій хвороби та амбулаторних карт, а також додаткових анкетувань. Проаналізовано клінічне тече́ння ЮІА у 47 дітей (20 хлопчиків та 27 дівчаток) в віці 1–17 років, знайдених на стаціонарному лікуванні в відділенні для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями ГУ «ІПАГ імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України» в 2017–2018 гг. і педіатричному відділенні для дітей в віці 3–17 років Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДЕТ» МЗ України.**Результати.** Найбільш поширеними варіантами серед усіх вікових груп були поліартрит (38,3%) та олигоартрит (31,9%). В вікових групах 1–6 років і 13–17 років переважав поліартрикулярний варіант ЮІА, в віковій групі 7–12 років — олигоартрит. В цілому, у обстежених дітей середній вік дебюту хвороби становив 5,5±1,0 року, середня тривалість захворювання — 4,5±1,0 г. Більш агресивне тече́ння і висока активність хвороби у дітей з поліартрикулярним варіантом ЮІА способували достовірно більшому числу суглобів з кістковими деструкціями порівняно з іншими групами дітей. Іменно у цих дітей відмічалися найбільш інвалідизуючі локалізації ураження (суглобів кистей, голеностопних, лучезап'ястних суглобів).

**Выводы.** В целом, по сравнению с историческим контролем средний возраст дебюта ЮИА сегодня смещается на более младший ( $5,5 \pm 1,0$  года). Это объясняется улучшением первичной диагностики после внедрения в практику отечественного здравоохранения современных критериев его диагноза. Полученные результаты свидетельствуют, что общая активность ЮИА существенно уменьшается, почти отсутствуют случаи с высокой активностью болезни, не наблюдается персистенции висцеральных поражений. Более тяжелый суставной синдром присущ только полиартикулярному варианту ЮИА. Проведенный анализ показал существенное улучшение дальнейшего течения и степени функциональных нарушений у детей с ЮИА. Это объясняется внедрением в клиническую практику современных методов патогенетической терапии (невысокие значения JADAS и отсутствие больных с высоким JADI среди пациентов с неблагоприятным прогнозом болезни при назначении ГИБТ).

**Ключевые слова:** дети, ювенильный артрит, течение.

**Ю**венильний ідіопатичний артрит (ЮІА) в дітей є гетерогенною групою хронічних захворювань суглобів, що наближуються за патогенезом, але в подальшому мають різний перебіг і прогноз. ЮІА є найпоширенішою хворобою суглобів у дитинстві та найпоширенішим серед ревматичних захворювань (80–90 хворих на 100 тис. дітей) [7].

Попередніми дослідженнями встановлено, що ЮІА суттєво негативно впливає на якість життя хворих, у тому числі спричиняючи інвалідність [18]. В Україні у статистичній звітності враховують артрити невизначеної етіології до досягнення віку 18 років (МКХ-10 М 08, М 06, М 05), рівень поширеності яких у 2016 р. становив 0,33‰, захворюваності — 0,06‰ [2]. Проте відомо, що в європейській популяції як захворюваність (0,08–2,3‰), так і поширеність (0,4–1,5–4,0‰) дещо вищі [16].

Інвалідність в Україні у хворих на ЮІА окремо не врахована, проте відомо, що інвалідизація унаслідок патології кістково-м'язової системи посідає п'яте місце в структурі дитячої інвалідності [3].

Правильне трактування варіанта ЮІА ще в дебюті хвороби дає змогу прогнозувати подальший перебіг захворювання та обрати адекватну тактику лікування. Субваріанти ЮІА мають певні особливості суглобового синдрому, імунологічних змін та подальшого перебігу хвороби і трансформуються в дорослому віці в різні ревматичні захворювання.

Міжнародна ліга асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology — ILAR) у 1997 р. [4, 8, 9, 13] поділяє ЮІА на такі варіанти: системний артрит (сЮІА); поліартрит серопозитивний за ревматоїдним фактором (РФ) — РФ-позитивний (РФ+пЮІА); поліартрит РФ-негативний (РФ-пЮІА); олігоартрит (оЮІА); артрит, пов'язаний з ентеритом (еЮІА); псоріатичний артрит (псА); інші артрити (недиференційовані).

Консенсусна конференція, яка відбулася в Генуї у 2015 р. на конференції педіатричної ревматологічної дослідницької організації (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation — PRINTO), з перегляду ILAR-

критеріїв запропонувала нову класифікацію ЮІА [6, 14, 15], що останніми роками проходить клінічну апробацію, яка ґрунтується передусім на імунологічних особливостях захворювання. Сподіваємося, що новий розподіл хворих на ЮІА за субваріантами дасть змогу чітко відокремити їх клінічні особливості та сформулювати принципи лікування.

Як відомо, сучасна терапія ЮІА суттєво видозмінює його природний перебіг [5, 10].

**Мета** дослідження — вивчити особливості сучасного клінічного перебігу ЮІА в дітей.

### Матеріали та методи дослідження

За даними медичної документації (історії хвороб та амбулаторні картки) та шляхом додаткового анкетування проведено аналіз клінічного перебігу ювенильних артритів у 47 дітей (20 хлопчиків та 27 дівчаток) віком 1–17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями (на 60 ліжок) ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2017–2018 рр. та педіатричному відділенні для дітей віком 3–17 років (на 40 ліжок) Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

Діагноз ЮІА всім хворим встановлено за критеріями PRINTO [11]. Активність ЮІА визначено за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) [12], функціональну недостатність — за Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) [17].

На момент огляду серед обстежених дітей 38 (80,8%) пацієнтів отримували метотрексат, 1 (2,1 %) — азатіопрін, 4 (8,5%) — далагін, 2 (4,2%) — лефлуномід, 1 (2,1%) — плаквеніл, 22 (46,8%) — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 18 (38,3%) — системні глюкокортикостероїди (ГК), із них 14 — у добовій дозі 1 мг/кг та більше, а 4 — у добовій дозі 0,5–1 мг/кг, 14 (29,8%) — інтраартикулярні введення ГК, 29 (61,7%) — біологічну терапію (18 (38,3%) дітей — адалімумаб, 1 (2,1%) — етанарцепт, 9 (19,15%) — тоцилізу-

Таблиця 1  
Розподіл пацієнтів із різними субваріантами ювенільного ідіопатичного артриту за віком та статтю

Субваріант ЮІА	Стать та вікові групи						Усього (n=47)
	1–6 років (n=11)		7–12 років (n=21)		13–17 років (n=15)		
	хлоп.	дівч.	хлоп.	дівч.	хлоп.	дівч.	абс. (%)
оЮІА	1	1	6	5	2	0	15 (31,9)
РФ+пЮІА	0	0	0	1	1	2	4 (8,5)
РФ-пЮІА	0	6	2	3	2	1	14 (29,8)
еЮІА	0	2	0	1	1	2	6 (12,8)
псА	0	0	1	0	0	2	3 (6,4)
сЮІА	1	0	2	0	1	1	5 (10,6)
Усього	2	9	10	11	7	8	47 (100,0)
	11		21		15		

маб). Серед останніх у 6 (12,7%) дітей терапію вимушено тимчасово припинено, в 1 (2,1%) дитини змінено біологічний препарат. Особливості лікування обумовлені госпіталізацією передусім більш тяжких пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням багатфакторного кореляційного та лінійного дисперсного методів аналізу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що серед обстежених дітей з ЮІА було 28 (59,57%) дівчаток, що відповідає даним інших дослідників [1], у тому числі 9 дівчаток молодшого віку (1–6 років), 11 – шкільного (7–12 років), 8 – старшого (13–17 років) віку. Розподіл дітей із різними субваріантами ЮІА за віком і статтю наведено в таблиці 1.

Усього серед обстежених дітей 15 хворих страждали на оЮІА, 4 – на РФ+пЮІА, 13 – на РФ-пЮІА, 6 – на еЮІА, 3 – на псА, 5 – на сЮІА.

Таким чином, найчастішими варіантами ЮІА серед усіх вікових груп були поліартрит (38,3%) та олігоартрит (31,9%). Аналіз структури субваріантів ЮІА у дітей різного віку показав, що у вікових групах 1–6 років та 13–17 років переважав поліартикулярний варіант ЮІА,

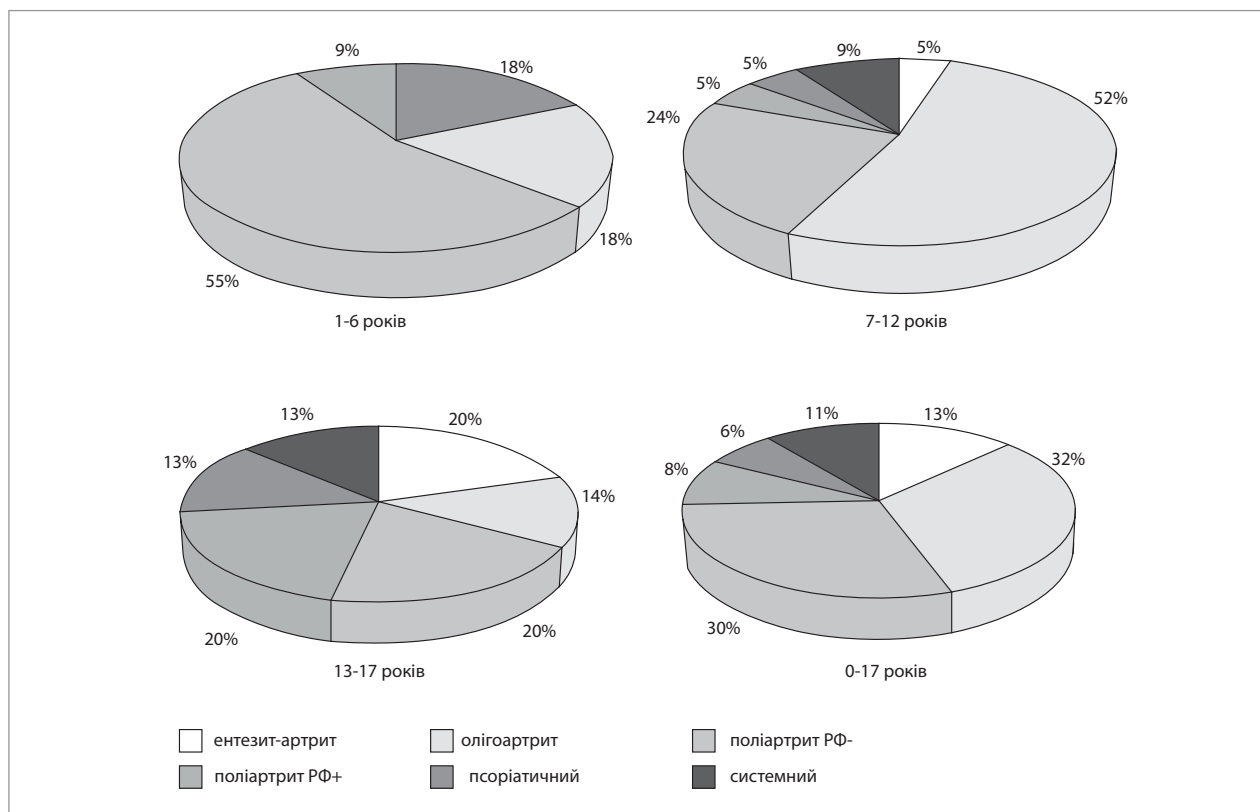


Рис. 1. Структура субваріантів ювенільного ідіопатичного артриту в дітей різного віку

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом  
за віком дебюту хвороби і тривалістю захворювання (роки), M±m**

Субваріант ЮІА	Вікова група						Середнє значення при відповідному субваріанті ЮІА (n=47)	
	1–6 років (n=11)		7–12 років (n=21)		13–17 років (n=15)		вік дебюту	тривалість хвороби
	вік дебюту	тривалість хвороби	вік дебюту	тривалість хвороби	вік дебюту	тривалість хвороби		
oЮІА	3,2±2,9	1,3±0,5	3,4±1,2	6,3±1,9	6,0±0,0	9,0±0,0	4,8±1,1	5,6±1,9
РФ+пЮІА	–	–	2,0±0,0	8,0±0,0	8,6±1,7	5,6±3,2	7,0±3,5	6,2±2,6
РФ-пЮІА	2,0±0,7	1,5±0,9	7,2±3,1	3,6±2,9	9,7±1,7	5,0±1,9	5,5±2,0	3,0±1,3
eЮІА	3,2±3,5	0,8±0,4	4,0±0,0	3,0±0,0	8,0±3,4	6,0±4,1	5,7±2,7	3,8±2,7
псА	–	–	10,0±0,0	1,0±0,0	9,0±5,7	6,7±2,3	9,3±5,7	4,8±3,0
cЮІА	1,0±0,0	2,0±0,0	6,0±5,9	3,5±2,9	5,0±1,9	9,0±1,9	4,6±2,7	5,4±3,4
Усі	2,3±0,0	1,4±0,5	5,3±1,4	4,6±1,4	8,1±1,4	6,6±1,7	5,5±1,0	4,5±1,0

у віковій групі 7–12 років — олігоартрит (рис. 1).

Розподіл хворих за віком дебюту хвороби і тривалістю захворювання наведено в таблиці 2.

За даними табл. 2, серед дітей вікової групи 1–6 років спостерігалися переважно eЮІА, oЮІА та РФ-пЮІА. У дітей віком 7–12 років дебютували псА та РФ+пЮІА.

У цілому, в обстежених дітей середній вік дебюту захворювання становив  $5,5 \pm 1,0$  року, середня тривалість захворювання —  $4,5 \pm 1,0$  року. Отримані дані загалом відповідають результатам європейських досліджень [4, 13].

Проведено аналіз характеристики основних клінічних проявів ЮІА в обстежених хворих (табл. 3).

За даними табл. 3, кількість активних суглобів на момент огляду в обстежених дітей суттєво не різнилася при різних варіантах ЮІА. Це можна пояснити тим, що дітей швидко госпіталізували під час загострення з невисокою активністю хвороби. Менше активних суглобів відзначалося лише в пацієнтів з oЮІА, що загалом відповідало критеріям захворювання.

Кількість уражених суглобів протягом усього захворювання була вірогідно вищою в дітей з поліартикулярним варіантом ЮІА.

Більш агресивний перебіг та висока активність хвороби в дітей з пЮІА сприяли і вірогідно більшій (більш ніж утричі) кількості суглобів із кістковими деструкціями у цієї групи хворих порівняно з іншими групами дітей з ЮІА.

Саме в них відмічалися найбільш інвалідизуючі локалізації ураження (суглобів кистей, гомілковостопних, променевоzap'ястних суглобів). Серед дітей з oЮІА ураження цих суглобів відзначалося лише в випадках із поширеними олігоартритами.

У цілому, в обстежених дітей спостерігалися переважно ураження колінних, гомілковостопних, променевоzap'ястних суглобів.

Ентезити відмічалися лише в дітей з ювенільними спондилоартропатіями (eЮІА та псА), тоді як ураження хребта спостерігалося в дітей майже з усіма субваріантами ЮІА (при oЮІА — лише в разі поширення хвороби).

Позитивний симптом Шомбера виявлявся у 20,5% випадків.

Патогномонічний висип на шкірі у вигляді плямистих і/або папульозних елементів із лінійним розташуванням без свербіжності спостерігався лише в анамнезі дітей з сЮІА (100%), оскільки він є класифікаційною ознакою цього субваріанта. Так само, гіпертермія тривалістю понад 2 тижні в поєднанні з генералізованою лімфаденопатією відмічалася в більшості пацієнтів лише з сЮІА. Проте гепатоспленомегалія відзначалася в меншій кількості хворих із цим варіантом (лише у 50%).

Передні увеїти виявлялися тільки серед дітей з oЮІА.

Оскільки більшість дітей інтерв'юрована не під час максимальної активності захворювання, загальна оцінка його активності батьками та лікарями була невисокою, проте достовірно вищою у хворих на пЮІА.

Серед усіх досліджених у третини дітей виявлявся остеопороз, але при РФ+пЮІА — з максимальною частотою (понад 3/4 дітей), найменший відсоток мали діти з oЮІА.

Більшість обстежених хворих на ЮІА мали супутні захворювання. Так, для дітей з ЮІА у чверті випадків характерним було ураження шлунково-кишкового тракту: НПЗП-гастропатія (20,1%), рефлюкс-езофагіт (7,5%), недостатність кардії (3,3%), що могло бути обумовлене як медикаментозною терапією, так і попередніми ураженнями.

Клінічні прояви ювенільного ідіопатичного артриту в дітей залежно від його варіанта

Показник	Варіант ЮІА						Усі ЮІА (n=47)
	оЮІА (n=15)	РФ+ пЮІА (n=4)	РФ-пЮІА (n=13)	еЮІА (n=6)	пСА (n=3)	сЮІА (n=5)	
Кількість активних синовітів на момент огляду, M±m	0,6±0,19	1,5±1,0	1,7±0,6	1,7±0,7	0,7±0,4	–	1,2±0,22
Кількість уражених суглобів протягом усієї хвороби, M±m	2,5±0,48	17,0±2,87*	6,3±1,18	6,3±0,83	1,0±0,0	4,2±1,38	6,2±0,74
Кількість суглобів із кістковими деструкціями, M±m	1,0±0,0	7,0±3,9	3,3±1,12	2,0±0,49	1,0±0,0	2,0±1,1	2,8±0,48
Ураження суглобів кистей, абс. (%)	1 (6,6)	4 (100,0)	4 (30,8)	3 (50,0)	1 (33,3)	2 (40,0)	15 (31,9)
Ураження кульшових суглобів, абс. (%)	4 (26,6)	3 (75,5)	6 (46,1)	3 (50,0)	–	2 (40,0)	18 (38,3)
Ураження суглобів хребта, абс. (%)	1 (6,6)	2 (50,0)	6 (46,1)	3 (50,0)	–	1 (20,0)	13 (27,6)
Ураження скронєво-нижньощелепних суглобів, абс. (%)	–	3 (75,0)	2 (15,4)	1 (33,3)	–	–	6 (12,8)
Ураження плечових суглобів, абс. (%)	–	3 (75,0)	1 (7,7)	–	–	–	4 (8,6)
Ураження ліктьових суглобів, абс. (%)	–	4 (100,0)	4 (30,8)	–	–	–	8 (17,0)
Ураження променевозагіястних суглобів, абс. (%)	2 (13,3)	4 (100,0)	7 (53,8)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (20,0)	16 (40,0)
Ураження гомілкових суглобів, абс. (%)	3 (20,0)	4 (100,0)	9 (69,2)	2 (66,7)	–	2 (40,0)	20 (42,5)
Ураження колінних суглобів, абс. (%)	11 (73,3)	3 (75,0)	12 (92,3)	6 (100,0)	2 (66,7)	4 (80,0)	38 (80,8)
Число ентеритів на момент огляду, M±m	–	–	–	2,5±0,74	1,0±0,0	–	1,75±0,56
Наявність ентезитів/тендинітів в анамнезі, абс. (%)	–	–	–	4 (66,7)	2 (66,7)	–	6 (12,8)
Обмеження рухів хребта, абс. (%)	2 (13,3)	2 (50)	5 (38,5)	2 (33,3)	–	1 (20,0)	12 (25,5)
Увеїт, абс. (%)	7 (46,7)	–	1 (7,7)	1 (16,7)	–	–	9 (19,1)
Серозит, абс. (%)	–	–	–	–	–	–	–
Плямистий висип на момент огляду, абс. (%)	–	–	–	–	–	1 (20,0)	1 (2,1)
Плямистий висип у дебюті	–	–	–	–	–	5 (100,0)	5 (10,6)
Наявність шкірного псоріазу, абс. (%)	–	–	–	–	2 (66,7)	–	2 (4,2)
Гіпертермія на момент огляду, абс. (%)	–	–	–	–	–	–	–
Гіпертермія в анамнезі, абс. (%)	–	–	–	–	–	3 (60,0)	3 (6,4)
Лімфаденопатія генералізована на момент огляду, абс. (%)	–	–	–	–	–	–	–
Лімфаденопатія генералізована в анамнезі, абс. (%)	–	–	–	–	–	3 (60,0)	3 (6,4)
Гепатомегалія на момент огляду, абс. (%)	–	–	–	–	–	–	–
Гепатомегалія в анамнезі, абс. (%)	–	–	–	–	–	3 (60,0)	3 (6,4)
Спленомегалія на момент огляду, абс. (%)	–	–	–	–	–	–	–
Спленомегалія в анамнезі, абс. (%)	–	–	–	–	–	2 (40,0)	2 (4,2)
Деформації кінцівок, абс. (%)	5 (33,3)	4 (100,0)	4 (38,5)	2 (33,3)	1 (33,3)	2 (40,0)	18 (38,3)
Загальна оцінка активності хвороби лікарем, M±m	1,7±0,28	2,2±1,0	3,1±0,44	3,0±0,75	3,0±1,22	1,8±0,8	2,5±0,22
Загальна оцінка стану дитини пацієнтом, M±m	1,5±0,26	1,5±0,74	2,8±0,38	3,0±0,94	3,3±1,77	1,6±0,67	2,3±0,23
Остеопороз, абс. (%)	1 (6,6)	3 (75,0)	2 (15,4)	1 (16,7)	–	1 (20,0)	27,7
Екзогенний гіперкортицизм, абс. (%)	–	–	1 (7,7)	–	–	1 (20,0)	2 (4,2)
Затримка росту, абс. (%)	2 (13,3)	1 (25,0)	2 (15,4)	1 (16,7)	–	1 (20,0)	7 (14,9)
Стероїдна катаракта, абс. (%)	5 (33,3)	–	1 (7,7)	1 (16,7)	–	1 (20,0)	8 (17,0)

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно зі значенням показника у групах дітей, p=0,05.

Зі значною частотою відмічалися ендокринологічні порушення: гіперплазія щитоподібної залози (2,2%), аутоімунний тиреоїдит (6,6%), ожиріння з іншими проявами екзогенного гіперкортицизму (4,1%) та затримка росту (14,9%), зумовлені персистенцією активної хвороби та ГК-терапією, аналіз яких потребує подальшого поглибленого дослідження.

З меншою частотою (загалом до 11%) в анамнезі обстежених пацієнтів зустрічалися супутні алергічні захворювання: atopічний і токсико-алергічний дерматити (10,8%), алергічний риніт (5,2%) та бронхіальна астма (5,2%), які переважно під час лікування ЮІА не загострювалися. У близько 10% пацієнтів були дисметаболическі порушення нирок та серця, дис-

функції біліарного тракту (16,1%). Особливістю нашої популяції хворих був значний рівень поширеності інфікування дітей мікобактеріями туберкульозу, що відмічалось майже у чверті (23,7%) хворих на ЮІА.

Клінічні прояви ЮІА в обстежених пацієнтів також мали певні вікові особливості (табл. 4).

Отримані результати свідчать, що перебіг ЮІА сьогодні суттєво поліпшився. Так, порівняно з історичним контролем суттєво зменшилася частота виявлення вісцеропатій [4]. Як видно з табл. 4, кількість уражених суглобів в обстежених дітей закономірно зростає з віком.

Звертає на себе увагу зміна локалізацій уражених суглобів у різних вікових групах. Так, для

Таблиця 4

**Особливості клінічних проявів ювенільного ідіопатичного артриту залежно від віку хворого**

Клінічна ознака	Вікова група		
	1–6 років (n=11)	7–12 років (n=21)	13–17 років (n=15)
Загальна кількість уражених суглобів, M±m	4,92±0,74	4,4±1,30	7,7±1,87
Наявність контрактур, абс. (%)	2 (18,2)	6 (28,6)	1 (6,7)
Увеїт, абс. (%)	1 (9,1)	6 (28,6)	2 (13,4)
Ураження суглобів кистей, абс. (%)	3 (27,3)	4 (19,1)	6 (40,0)
Ураження суглобів хребта, абс. (%)	5 (45,5)	5 (23,8)	5 (33,3)
Ураження кульшових суглобів, абс. (%)	1(9,1)	7 (33,3)	9 (60,0)
Ураження скронево-нижньощелепних суглобів, абс. (%)	–	2 (9,5)	3 (20,0)
Ураження плечових суглобів, абс. (%)	–	1 (4,8)	2 (13,4)
Ураження ліктьових суглобів, абс. (%)	1 (9,1)	3(14,3)	3(20,0)
Ураження променезап'ястних суглобів, абс. (%)	4 (36,4)	3 (14,3)	7 (46,7)
Ураження колінних суглобів, абс. (%)	8 (72,7)	12 (57,1)	13 (86,7)
Ураження гомілкових суглобів, абс. (%)	6 (54,4)	8 (38,1)	5 (33,3)
Остеопороз, абс. (%)	–	3 (14,3)	1 (6,7)
Лімфопроліферативний синдром (лімфаденопатія/гепатомегалія), абс. (%)	1 (9,1)	2 (9,5)	2 (13,3)
Гіпертермія, абс. (%)	2 (18,2)	2 (9,5)	2 (13,3)
Ураження шкіри, абс. (%)	–	3 (14,3)	2 (13,3)

Таблиця 5

**Зміни в загальному аналізі крові хворих на ювенільний ідіопатичний артрит залежно від варіанта артриту, M±m**

Показник	Варіант ЮІА						Усі ЮІА (n=47)
	оЮІА (n=15)	РФ+пЮІА (n=4)	РФ-пЮІА (n=13)	еЮІА (n=6)	псА (n=3)	сЮІА (n=5)	
Еритроцити, x 10 <sup>12</sup> в л	4,4±0,12	4,3±0,12	4,6±0,35	4,4±0,29	4,5±0,15	4,4±0,09	4,4±0,07
Гемоглобін, г/л	119,3±9,54	131,2±2,32	120,7±9,11	126,5±4,37	130,7±2,04	104,9±3,96	122,2±3,06
Тромбоцити, x 10 <sup>9</sup> в л	244,0±15,4	347,0±31,11	399,6±51,86	274,3±23,53	359,3±41,69	273,3±80,62	316,2±17,27
Лейкоцити, x 10 <sup>9</sup> в л	7,0±0,58	8,1±1,11	8,4±1,1	7,6±1,19	13,9±6,99	12,4±1,6	8,8±0,56
Нейтрофіли, %	29,8	29,9	30,7	29,8	33,3	35,6	31,5
Лімфоцити, %	33,3	30,0	30,1	32,5	25,7	28,6	30,0
Моноцити, %	7,0	8,5	7,8	8,3	8,7	8,6	8,2
Еозинофіли, %	1,0	1,75	0,7	1,5	1,0	1,2	1,2
ШОЕ, мм/г	7,1±1,47	8,2±1,65	11,9±2,68	12,0±7,89	9,3±6,57	19,0±3,5	10,7±1,38

Таблиця 6

**Показники загального біохімічного дослідження крові у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від варіанта артриту, M±m**

Показник	Варіант ЮІА						Усі ЮІА (n=47)
	оЮІА (n=15)	РФ+пЮІА (n=4)	РФ-пЮІА (n=13)	еЮІА (n=6)	псА (n=3)	сЮІА (n=5)	
АЛТ, Од/л	22,8±2,1	19,2±2,48	25,8±2,24	16,9±1,99	16,0±3,06	18,7±2,09	21,6±1,83
АСТ, Од/л	28,5±1,9	25,8±2,79	32,5±2,05	20,9±2,13	13,7±2,9	25,8±2,02	27,4±1,8
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,6±0,7	17,7±0,89	10,6±1,36	13,8±1,64	10,4±0,68	13,1±0,67	12,8±1,16
Тимолова проба	2,7±0,46	1,4±0,8	5,0±0,52	4,0±0,48	1,2±0,6	2,1±0,46	3,3±0,4
Лужна фосфатаза, Од/л	240,0±25,54	218,5±46,65	136,6±23,37	168,7±21,06*	–	177,0±24,43	179,9±20,71
Сечовина, ммоль/л	4,1±0,87	11,1±1,85	3,8±0,93	4,4±1,0	4,1±0,2	4,1±0,87	4,7±0,68
Креатинін, мкмоль/л	0,09±0,005	0,06±0,003	0,07±0,005	0,06±0,006	0,07±0,009	0,07±0,005	0,06±0,004
Загальний білок, г/л	68,6±2,8	65,6±2,78	69,5±3,08	70,4±3,3	74,3±4,3	62,7	67,5±2,26
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,11	4,3±0,18	4,7±0,11	4,8±0,12	5,5±0,16	5,2±0,11	4,8±0,11
АСЛО, Од/мл	68±34,97	–	–	–	–	227,7±39,42	70,7±25,55
СРБ, нг/л	6,0±1,5	2,8±0,98	8,3±1,47	2,5±1,3	2,5±0,0	26,6±10,7	6,9±2,0

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно зі значенням показника у групах дітей з іншими субваріантами (2, 3).

дітей віком 1–6 років більш характерним було ураження колінних та гомілкових суглобів, тоді як у 7–12-річних до них додавалося ушкодження кульшових та променезап'ястних суглобів, що свідчить про прогресуючий перебіг захворюван-

ня та можливість розвитку вторинних дистрофічних змін. Саме тому в цій віковій групі спостерігалася найбільша частка дітей з ознаками контрактур та остеопорозу. Передні увеїти також частіше маніфестували в дітей 7–12 років.

Таблиця 7

**Оцінка активності хвороби за JADAS 27 у дітей з різними варіантами ювенільного ідіопатичного артрити залежно від віку хворого, M±m**

Субваріант ЮІА	Усі вікові групи (n=47)	Вікова група		
		1–6 років (n=11)	7–12 років (n=21)	13–17 років (n=15)
оЮІА	2,5±0,66	2,1±0,42	2,1±0,59	4,7±0,4
РФ+пЮІА	4,5±1,05	6,9±2,08	–	6,0±1,66
РФ-пЮІА	6,5±1,04***	–	5,9±2,93	6,8±3,34
еЮІА	6,7±0,79***	5,0±0,7	11,6±0,0*	6,1±0,0
псА	5,8±0,94***	–	2,0±0,0	8,0±5,3**
сЮІА	2,7±0,64	–	7,1±5,02	3,1±1,9
Усі	4,7±0,83	5,0±1,31	3,3±0,96	5,8±0,94

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно зі значенням показника у групах дітей 1–6 років та 13–17 років, p<0,01; \*\* – різниця вірогідна порівняно зі значенням показника у групі дітей 7–12 років; \*\*\* - різниця вірогідна порівняно зі значенням показника у групі дітей з оЮІА.

У дітей з ЮІА виявлено неспецифічні зміни в загальному аналізі крові (табл. 5).

За даними табл. 5, у досліджених хворих суттєво відрізнялися гематологічні прояви залежно від субваріанта захворювання та віку дитини.

Так, при сЮІА, навіть за відсутності активного загострення, були найбільш вираженими анемія, лейкоцитоз та підвищення ШОЕ. Проте лейкоцитоз у дітей віком 7–12 років виявлявся в 4 (36,36%) випадках, 13–17 років –

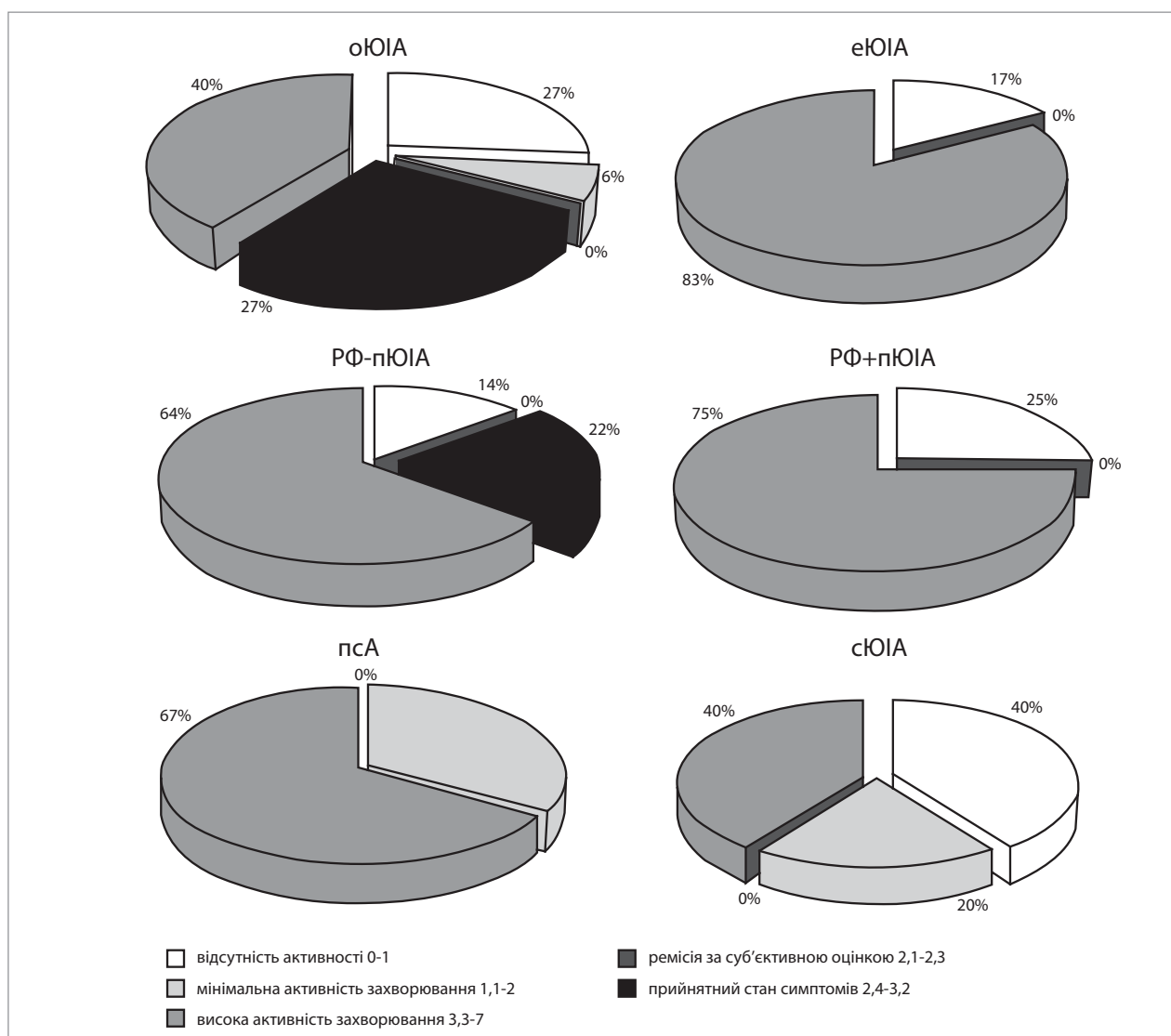


Рис. 2. Активність ювенільного ідіопатичного артрити за шкалою JADAS

Таблиця 8

**Оцінка активності хвороби за JADAS 27 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від тривалості захворювання й отриманої терапії, M±m**

Лікування ЮІА	Усі діти з відповідною терапією, незалежно від тривалості захворювання (n=47)	Тривалість захворювання		
		до 1 року (n=4)	від 1 до 5 років (n=24)	від 5 років (n=19)
Базисна хворобомодифікуюча терапія (БХМТ) до 3 міс. від дебюту	3,8±0,1	4,7±1,9	3,8±1,6	1,8±1,2
Призначення після 3 міс. від дебюту БХМТ	4,4±1,1	5,0±0,6	3,6±1,7	3,5±0,7
Метотрексат 10 мг/м <sup>2</sup>	4,5±1,5	4,9±1,6	4,6±1,8	4,1±1,1
Метотрексат 15 мг/м <sup>2</sup>	5,2±1,3	5,1±0,6	5,7±1,5	4,8±1,3
Азатиоприн 2 мг/кг	4,9±1,0	4,5±0,0	4,40±2,1	3,6±1,0
Делагіл	0,0	–	–	0,0
НПЗП перорально	3,0±1,7	–	4,7±3,3	1,2±1,7
БХМТ + інтраартикулярні введення ГК	5,7±1,0	5,0±0,6	9,3±1,7	4,9±1,6
БХМТ + системні ГК у дозі 1 мг/кг та більше	6,6±1,2	–	5,5±1,7	8,2±2,6
БХМТ + системні ГК у дозі 0,5-1 мг/кг	3,7±0,8	–	4,40±2,1	3,4±1,6
БХМТ + системні ГК+адалімуаб	8,9±3,4	–	7,3±0,3	10,5±9,8
БХМТ + системні ГК+тоцилізумаб	4,1±1,1	–	2,0±0,8	3,6±1,3
БХМТ + адалімуаб	4,0±2,3	–	5,9±3,6	0,0
БХМТ + тоцилізумаб	5,2±1,2	4,5±0,0	4,0±3,0	3,6±1,3
Ембрел	4,4±1,6	–	5,2±2,8	0
Усі біологічні препарати (ГБТ), незалежно від іншої терапії	5,0±0,9	4,5±0,0	4,6±1,8	4,2±1,3
Усі ГБТ, у випадках, якщо вони призначені до 1 року від початку хвороби	4,9±0,8	4,5±0,0	4,1±0,7	4,2±1,0
Усі ГБТ, у випадках, коли вони призначені після 1 року від дебюту хвороби	5,8±1,2	–	4,0±1,7	4,1±1,6

у 3 (20%) випадках, анемія – відповідно у 3 (14,28%) та 1 (6,66%) випадку, тромбоцитоз відмічався у 2 (18,18 %) дітей віком 1–6 років, у 3 (14,28 %) школярів віком 7–12 років та в 1 (6,66 %) дитини з вікової групи 13–17 років.

Виявлені зміни в біохімічному дослідженні наведено в таблиці 6.

У цілому, за даними табл. 6, провідні біохімічні показники суттєво не відрізнялися в групах порівняння. Відмічались лише вірогідно менші значення лужної фосфатази при поліартикулярному ЮІА, що відповідало найбільш частому виявленню остеопоротичних змін у цієї групи хворих. Також при сЮІА та РФ-пЮІА спостерігалось найбільше підвищення СРБ у біохімічному дослідженні крові порівняно з іншими варіантами.

Досліджені серологічні маркери ЮІА відповідали критеріям встановлення діагнозу даного варіанта. Так, антинуклеарні антитіла (АНА) виявлялися в 6 (40%) дітей з оЮІА, у 7 (41,2%) дітей з поліартикулярним субваріантом; РФ – лише при поліартритах у 4 (23,5%) дітей; HLA B27 – лише при еЮІА у 3 (50%) випадках. Зазначені дані суттєво не різняться від даних інших дослідників [2].

Оцінено активність хвороби в обстежених дітей (табл. 7 та 8).

За даними табл. 7, максимальні значення активності хвороби відмічались в дітей з сЮІА, еЮІА та РФ-пЮІА, причому вища активність захворювання була притаманною дітям середнього шкільного віку. Це може свідчити про негативну роль гормональних зсувів у розвитку загострень хвороби в обстежених дітей.

Проаналізувавши активність ЮІА за шкалою JADAS, можна зробити певні висновки, що при оЮІА та сЮІА у 40% дітей зберігалася висока активність захворювання, тоді як при еЮІА був вищим відсоток прийнятного стану симптомів (27%) та відсутності активності (27%), (рис. 2).

Проведений аналіз показав, що активність хвороби за JADAS27 суттєво не відрізнялася в дітей залежно від серологічних особливостей. Так, у дітей при виявленні АНА JADAS 27 становив 3,98±0,66 (r=-0,06), при виявленні РФ – 4,52±1,05 (r=-0,2), при виявленні HLA B27 – 7,22±0,87 (r=0,05), у серонегативних за всіма маркерами пацієнтів – 4,87±0,6 (r=-0,6).

Як відомо, зміни терапевтичної парадигми ЮІА останніми роками сприяли поліпшенню його перебігу та зменшенню ступеня функціональних порушень у хворих дітей, що наочно продемонструвала оцінка активності хвороби



Таблиця 9

JADI у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від віку хворого, M±m

Субваріант ЮІА	Усі вікові групи (n=47)	Вікова група		
		1–6 років (n=11)	7–12 років (n=21)	13–17 років (n=15)
oЮІА	0,53±0,24	0,0	0,45±0,29	1,5±0,70
РФ+пЮІА	1,25±0,55	–	2,0±0,0	1,0±0,70
РФ-пЮІА	2,0±1,38	1,0±0,56	4,4±4,1	0,0
eЮІА	0,83±0,59	0,0	3,0±0,0	0,66±0,81
псА	0,33±0,40	–	0,0	0,5±0,70
сЮІА	0,8±0,54	2,0±0,0	1,0±1,4	0,0
Усі	1,1±0,42	0,55±0,32	1,7±0,9	0,6±0,22

за JADAS 27 залежно від тривалості захворювання й отримуваної терапії (табл. 8).

Аналіз (табл. 8) показав, що ступінь активності хвороби протягом подальшого росту дитини був значно меншим за умови більш раннього призначення базисної хворобомодифікуючої терапії (до 3 міс. від дебюту захворювання). Відмічалось збереження високої активності ЮІА в дітей, які в схемі лікування отримували БХМТ у поєднанні із системними ГК та адалімумабом. Це пояснюється більш агресивним перебігом захворювання, за якого вимушено призначають багатокomпонентне лікування.

Призначення БХМТ в поєднанні з біологічними препаратами сприяє неухильному зменшенню активності хвороби прямо пропорційно її тривалості та призводить до майже однакової активності хвороби порівняно з хворими, які отримують лише БХМТ.

Призначення ПБТ у перші місяці захворювання (до 1 року від дебюту) сприяє вірогідно меншій активності запального процесу, особливо при більш тривалому її застосуванні та відсутності переривання введення.

Як відомо, менший ступінь активності хвороби при більш ранньому лікуванні сприяє зменшенню функціональної недостатності у хворих і кількості дорослих хворих із III–IV функціональним класом за Штейнбрoкером [6].

Для оцінки функціональної недостатності в обстежених хворих на ЮІА розраховано JADI (табл. 9).

За даними табл. 9, максимальні значення цього показника і відповідно функціональної недостатності відмічалися в дітей з серонегативним та серопозитивним пЮІА, причому більша функціональна недостатність була притаманна дітям віком 7–12 років.

Проведений кореляційний аналіз показав, що загалом порушення функціональної недостатності в обстежених дітей мало залежа-

ли від віку хворого ( $r=0,03$ ), віку дебюту захворювання ( $r=-0,12$ ) і тривалості захворювання ( $r=0,16$ ). Це може бути обумовлене вибіркою пацієнтів, які спостерігалися в стаціонарах III рівня надання медичної допомоги та отримували своєчасно призначену патогенетичну терапію.

Поведений кореляційний аналіз продемонстрував лише незначну залежність ступеня функціональних порушень при ЮІА за JADI від серологічних особливостей: при виявленні АНА JADI становив  $1,8\pm 1,1$  ( $r=0,18$ ), при виявленні РФ —  $1,25\pm 0,55$  ( $r=0,07$ ), при НЛА В27-позитивності —  $0,5\pm 0,37$  ( $r=-0,1$ ), у серонегативних пацієнтів —  $1,02\pm 0,45$  ( $r=0,07$ ). За отриманими даними, активність хвороби була дещо вищою лише в пацієнтів з АНА-позитивністю ( $p<0,1$ ).

Таким чином, проведений аналіз сучасного клінічного перебігу ЮІА показує суттєве поліпшення перебігу ЮІА, що пояснюється впровадженням у клінічну практику інноваційних методів патогенетичної терапії, проте ЮІА, на жаль, залишається тяжкою інвалідизуючою хворобою.

## Висновки

У цілому, порівняно з історичним контролем середній вік дебюту ЮІА сьогодні зміщується на більш молодший ( $5,5\pm 1,0$  року), що пояснюється поліпшенням первинної діагностики після впровадження в практику вітчизняної охорони здоров'я сучасних критеріїв його діагностики.

Отримані результати свідчать, що загальна активність ЮІА суттєво зменшується, майже відсутні випадки з високою активністю хвороби, не спостерігається персистенції вісцеральних уражень. Більш тяжкий суглобовий синдром притаманний лише поліартикулярному варіанту ЮІА.

Проведений аналіз показує суттєве поліпшення подальшого перебігу і ступеня функціональних порушень у дітей з ЮІА, що пояснюється впровадженням у клінічну практику сучасних методів патогенетичної терапії (зберігання неви-

соких значень JADAS та відсутність хворих із високим JADI серед пацієнтів із несприятливим прогнозом хвороби у разі призначення ГІБТ).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний ВВ, Марушко ТВ, Роменкевич ІВ. (2010). Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України за 2009 р. *Совр. педіатрія*. 5(33): 14–18.
2. Бережний ВВ, Марушко ТВ. (2005). Характеристика клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту на сучасному етапі. *Здоров'я жінчини*. 4(25): 26–29.
3. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит: наказ МОЗ України від 22.10.2012 № 832. URL: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2012\\_Pediatr\\_4/56–59.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Pediatr_4/56–59.pdf).
4. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B et al. (2001). Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. *International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. J. Rheumatol.* 28 (12): 2737–2743.
5. Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic Therapies for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) July 2015 Reference: NHS ENGLAND E03X04.
6. Combe B, Landeve R, Lucas C et al. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standard Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.* 66: 34–45.
7. Dueckers G et al. (2012). Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Immunol.* 142: 176–193.
8. Fink G. (1995). A proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritis of childhood. *The J. Rheumat.* 22: 1567–1569.
9. Hofer M, Southwood TR. (2002). Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 16: 379–389.
10. Kelly JC, Vega CP. (2013). Обновленные рекомендации по лечению ювенільного идиопатического артрита [medline]. *Arthritis Rheum.* 9 (65): 2499–2512.
11. Krumrey-Langkammerer M, Hifner R. (2001). Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 28 (11): 2544–2547.
12. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM et al. (2012). Validation of JADAS in all ILAR subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the clinical setting. *Arch. Dis. Child.* 97: A124-A125.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al.; International League of Associations for Rheumatology (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 31 (2): 390–392.
14. Ruperto N et al. (2010). Long-Term Safety and Efficacy of Abatacept in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 62; 6: 1792–1802.
15. Ringold S et al. (2013, October). Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis *Arthritis & Rheumatism.* 65; 10: 2499–2512.
16. Thierry S. (2014). *Joint Bone Spine.* 81: 112–117.
17. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S et al. (2005). Development and validation of a clinical index for assessment of longterm damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 52: 2092–2102.
18. Zak M, Pedersen FK. (2000). Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long a term follow a up study. *Rheumatology. Oxford.* 39: 198–204.

## Сведения об авторах:

**Ошлянская Елена Анатольевна** — д.мед.н., вед.н.с. отделения заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-20.

**Меланчук Н.А.** — НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 20.11.2018 г.; принята в печать 10.03.2019 г.