

Оценка индекса повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита

З.А. Колхидова, И.П. Никишина, С.И. Глухова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Колхидова Зарина Анатольевна,
kolkhidovaz@gmail.com
Contacts:
Zarina Kolkhidova,
kolkhidovaz@gmail.com

Поступила 17.04.2024
Принята 17.04.2024

Течение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) характеризуется высоким риском развития деструктивного поражения суставов, внесуставными изменениями и, как следствие, быстро прогрессирующей инвалидизацией. Для оценки функциональной недостаточности и степени необратимых повреждений часто используются опросник CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) и рентгенография, но оба метода имеют ограничения. Для комплексной оценки исходов ЮИА в педиатрической ревматологии используется индекс повреждения JADI (Juvenile Arthritis Damage Index), включающий оценку суставного (JADI-A, JADI – Articular Damage) и внесуставного (JADI-E, JADI – Extra-Articular Damage) поражения. Использование индекса JADI может стать эффективным инструментом для прогнозирования и мониторинга эффективности терапии ЮИА в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – выявить корреляции индекса JADI с особенностями клинических проявлений у пациентов с несистемными вариантами ЮИА, не имевших опыта применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов Янус-киназ, и оценить возможность прогнозирования ответа на ГИБП с помощью JADI.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование включено 150 детей с несистемными вариантами ЮИА, не имевших опыта применения ГИБП в анамнезе. Средний возраст составил 12,2±4,6 года; 60% девочек. 112 пациентов обследованы в динамике через 6 или 12 месяцев от начала терапии ГИБП. Всем пациентам проводилась оценка клинико-анамнестических данных и суставного статуса и подсчет индексов JADI-A и JADI-E.

Результаты. На момент первичного обследования до назначения ГИБП наличие фиксированных повреждений, согласно индексам JADI, установлено у 50% пациентов: по JADI-A «+» – у 43%, по JADI-E «+» – у 23%, одновременно по обеим категориям – у 15% ($n=23$) детей. Индекс повреждения JADI-A был представлен преимущественно сгибательными контрактурами коленных (39%), локтевых суставов (28%), ограничением движений в шейном отделе позвоночника (26%). Внесуставные повреждения чаще определялись наличием асептического некроза костей, подтвержденного визуализирующими методами (41%) и значительной разницей длины конечностей (35%). Суставные повреждения ассоциировались с позитивностью по анти-нуклеарному фактору, ревматоидному фактору, антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, отсутствием энтезитов, повышением скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, высокой активностью, согласно счету JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), наличием функциональных нарушений по CHAQ, глюкокортикоидной терапией в анамнезе и низкой приверженностью лечению. Характер дебюта в виде полиартрита с вовлечением мелких суставов кистей, склонностью к быстрому формированию контрактур также ассоциировался с положительным JADI-A. В результате проведенной терапии с использованием ГИБП или тофацитиниба, назначенных в условиях обычной клинической практики, у подавляющего большинства пациентов было достигнуто сохранение стабильного статуса без признаков повреждений либо значение индекса повреждения осталось неизменным. У 26 (23%) пациентов показатели JADI-A улучшились за счет полного разрешения контрактур или увеличения амплитуды движений суставов. В 10 (9%) случаях отмечалось прогрессирование повреждений вне установленной взаимосвязи с выбором конкретного препарата, в том числе у 6 (5%) детей необратимые изменения возникли несмотря на применение таргетной терапии.

Выводы. Индекс JADI является полезным и доступным для повседневной клинической практики инструментом для клинической оценки суставных и внесуставных повреждений, отражающих прогноз ЮИА, и объективным показателем эффективности терапии.

Ключевые слова: ювенильный артрит, индекс повреждения JADI, контрактуры суставов, функциональные нарушения, эффективность терапии, исходы ювенильного артрита, генно-инженерные биологические препараты, прогнозирование ответа на ГИБП

Для цитирования: Колхидова ЗА, Никишина ИП, Глухова СИ. Оценка индекса повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):309–318.

ASSESSMENT OF THE DAMAGE INDEX AND ITS DYNAMICS IN PATIENTS WITH NON-SYSTEMIC VARIANTS OF JUVENILE ARTHRITIS DURING THE TREATMENT WITH BIOLOGICS

Zarina A. Kolkhidova, Irina P. Nikishina, Svetlana I. Glukhova

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is characterized by a high risk of joint destruction, extra-articular changes, and rapidly progressive disability. The CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) questionnaire and X-ray are often used to assess functional impairment and the degree of irreversible damage, but both methods have limita-

tions. The Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) has been developed to comprehensively assess the biological prognosis of JIA, which includes articular (JADI-A) and extra-articular (JADI-E) damage evaluation. The use of the JADI may be an effective tool for predicting and monitoring the effectiveness of JIA therapy in real clinical practice conditions.

The aim — to identify correlations of the JADI index with features of clinical manifestations in patients with non-systemic variants of JIA who had no experience with biologic therapy (B) and to evaluate the impact of lesions defined through the JADI damage index value on predicting response to B.

Methods. This open prospective study included 150 children with non-systemic JIA variants with no history of biologic therapy. The mean age was 12.2 ± 4.6 years, 60% were girls. 112 patients were examined in dynamics after 6 or 12 months from the beginning of B therapy. Clinical and anamnestic evaluations, including detailed assessment of joint status and JADI-A and JADI-E scores, were performed on all patients.

Results. The study found that 50% of patients had damage on the JADI score, with 43% having JADI-A+ and 23% having JADI-E+. Both articular and extra-articular damage were present in 15% ($n=23$) of children. Among those with JADI-A, flexion contractures of the knee joints were most frequently noted in 39%, elbow joints in 28%, and limitation of movement in the cervical spine in 26%. Extra-articular injuries were more frequently presented as avascular necrosis of bones, confirmed by imaging methods (41%), and a significant difference in limb length was observed in 35% of patients. The presence of articular changes was significantly associated with positivity for antinuclear antibody, rheumatoid factor, and anticyclic citrullinated peptide, as well as the absence of enthesitis, elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, high clinical activity, Juvenile Arthritis Disease Activity Score, CHAQ values, a history of glucocorticoid therapy, and low adherence to treatment. Polyarticular onset involving small hand joints and a tendency for rapid contracture formation were also associated with positive JADI-A values. The onset of polyarthritis with involvement of the small joints of the hands and a tendency to fast contracture formation were also associated with JADI-A positivity. As a result of therapy with B prescribed in routine clinical practice, the vast majority of patients achieved stable status without signs of damage or the value of the damage index remained unchanged. In 26 (23%) patients, JADI-A scores improved with complete resolution of contractures or increased amplitude of joint movement. In 10 (9%) cases there was progression of the lesions with no established correlation with the choice of a specific drug, including 6 (5%) children with irreversible changes despite the use of targeted therapy.

Conclusions. The JADI index is a useful and accessible tool for clinical assessment of articular and extra-articular lesions, reflecting the prognosis of JIA and an objective indicator of therapy efficacy.

Key words: juvenile arthritis, JADI damage index, joint contractures, functional impairment, efficacy of therapy, outcomes of juvenile arthritis, biologics, predicting response to biologics

For citation: Kolkhidova ZA, Nikishina IP, Glukhova SI. Assessment of the damage index and its dynamics in patients with non-systemic variants of juvenile arthritis during the treatment with biologics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):309–318 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-309-318

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из наиболее распространенных и социально значимых ревматических заболеваний детского возраста [1]. Иммуновоспалительная природа ЮИА и склонность к развитию костно-суставной деструкции обуславливают высокий риск инвалидизации, связанной, в частности, с развитием устойчивых деформаций суставов и нарушением их подвижности, а также необратимые изменения в других органах и системах. На сегодняшний день опросник для оценки функционального статуса (CHAQ, Childhood Health Assessment Questionnaire) и рентгенография суставов являются наиболее часто используемыми инструментами для оценки функциональной недостаточности и степени необратимых суставных повреждений соответственно. Оценка функционального статуса, согласно опроснику CHAQ, имеющему русскоязычную версию, прошедшую полную процедуру валидации в Российской Федерации, имеет ограничения, т. к. включает как текущие обусловленные активностью заболевания, так и необратимые изменения и основывается на родительской оценке функциональных нарушений [2]. Рентгенография суставов, несмотря на широкое использование, также имеет ограниченную информативность как для научных исследований, так и для клинической практики [1]. Известны попытки разработки и валидации комплексного многомерного опросника Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) [2, 3], компоненты которого дают представление о нескольких аспектах жизни ребенка с ЮИА, включая неблагоприятные реакции препаратов, соблюдение режима лечения, уровень боли, активность заболевания, социализацию. Однако он пока еще не нашел применения в реальной клинической практике [2, 4]. Широко используемые для различных ревматических заболеваний

индексы повреждения наиболее полно отражают степень структурных нарушений и, соответственно, необратимые последствия хронического течения болезни, что послужило обоснованием для разработки в 2005 г. группой всемирно известных детских ревматологов Университетов Генуи и Павии индекса повреждения при ювенильном артрите (JADI, The Juvenile Arthritis Damage Index) [1]. Он включает оценку суставного (JADI-A, JADI – Articular Damage) и внесуставного (JADI-E, JADI – Extra-Articular Damage) поражения, позволяя наиболее полно и всесторонне отразить анатомо-функциональные изменения, являющиеся следствием прогрессирующего течения ЮИА. Индекс JADI был разработан таким образом, чтобы его можно было быстро и сравнительно легко подсчитать как непосредственно при физикальном осмотре, так и путем ретроспективного анализа истории болезни пациента [1].

В последние 20 лет основным принципом фармакотерапии ЮИА в педиатрической ревматологии так же, как и в ревматологии в целом, является стратегия «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [5], ориентированная на снижение активности заболевания, а в идеале — на достижение ремиссии. Внедрение в практику ГИБП и аналогичных им по эффективности ингибиторов Янус-киназ, позволяющих дифференцированно (т. е. таргетно) модулировать иммунный ответ, дало возможность улучшить прогноз и уменьшить риск инвалидизации при ЮИА [3, 4, 6]. К сожалению, эта стратегия не всегда учитывает ситуации, когда подавление активности не позволяет предотвратить необратимые последствия болезни. При этом нельзя исключить, что фиксированные структурные нарушения сформировались еще до назначения таргетной терапии, то есть не был реализован принцип «окна терапевтических возможностей», что закономерно уменьшает ожидаемую эффективность лечения. В настоящее время

нет однозначного ответа на вопрос о возможности модифицирующего влияния таргетных препаратов на те анатомо-физиологические нарушения, которые прежде считались необратимыми и которые могут быть скорректированы благодаря высокому репаративному потенциалу детского организма, поэтому использование в мониторинге эффективности фармакотерапии индекса JADI является актуальной задачей. Кроме того, индекс повреждения JADI в виде простого в использовании инструмента может стать эффективным средством для прогнозирования ответа на лечение ЮИА в условиях повседневной клинической практики.

Цель исследования — выявить корреляции индекса JADI с особенностями клинических проявлений у пациентов с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита, не имевших опыта применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов Янус-киназы, и оценить возможность прогнозирования ответа на ГИБП с помощью JADI.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включено 150 детей с активными проявлениями ЮИА, нуждающихся в назначении ГИБП или тофацитиниба (ранее не имевших опыта применения ГИБП, т. е. «бионаивных»), последовательно поступавших в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2022–2023 гг. Средний возраст на момент включения в исследование составил $12,2 \pm 4,6$ года, по половому составу группа была представлена 60% девочек и 40% мальчиков. Часть пациентов ($n=112$) удалось обследовать в динамике, через 6 или 12 месяцев от начала терапии ГИБП.

Критерии включения: диагноз ЮИА, кроме системного по дебюту варианта, установленный согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR, International League of Associations for Rheumatology) 2001 г. [7]; отсутствие опыта применения ГИБП или ингибиторов Янус-киназы в анамнезе; возраст до 18 лет.

Всем пациентам проводился первичный осмотр с анализом клинико-анамнестических показателей, детальной оценкой суставного статуса и подсчетом суставного и внесуставного индексов повреждения JADI в приемном отделении стационара.

В первой части индекса оценивается степень суставного повреждения (JADI-A), которое характеризуется наличием стойких контрактур и других деформаций суставов, не связанных с текущими проявлениями активности артрита [1]. Посредством индекса JADI-A оценивают 36 суставов или групп суставов (шейный отдел позвоночника, височно-нижнечелюстные, плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, тазобедренные, коленные, голеностопные и плюснефаланговые суставы). При этом объем движений в суставах измеряется с помощью гониометра. Повреждение, наблюдаемое в каждом суставе, оценивалось по 2-балльной шкале (1 балл — контрактура; 2 балла — анкилоз, другие необратимые повреждения или эндопротез). Максимальный общий счет индекса — 72 балла.

Вторым компонентом индекса JADI является оценка внесуставных повреждений (JADI-E), которые возникают после начала заболевания, при условии, что повреждения необратимы и сохраняются не менее 6 месяцев [1].

JADI-E оценивает глаза, кожу, скелетно-мышечную и эндокринную системы, а также вторичный амилоидоз. Внесуставные повреждения оценивались как 0 (отсутствуют) или 1 балл (присутствуют). При поражении глаз хирургическое вмешательство оценивалось в 2 балла, а потеря зрения — в 3. Максимально возможная оценка по JADI-E составляет 17 баллов.

Для упрощения восприятия результатов исследования были приняты следующие сокращения: при отсутствии необратимых изменений, т. е. при значениях индексов JADI-A=0 и JADI-E=0, использовалось обозначение JADI«—», а при любом ненулевом значении индексов JADI-A>0 и JADI-E>0 — JADI«+».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 2.12.2021 г. Информированное согласие получено для всех пациентов перед началом исследования.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США); использовались методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Наличие необратимых изменений, согласно индексам JADI, было установлено у 75 (50%) пациентов: поражение суставов (JADI-A«+») — у 64 (43%), внесуставных структур (JADI-E«+») — у 34 (23%), наличие и внесуставных повреждений — у 23 (15%). Структура компонентов индексов повреждения представлена в таблице 1. В суставной части индекса чаще всего отмечались сгибательные контрактуры коленных ($n=25$; 39%) и локтевых ($n=18$; 28%) суставов, ограничение движений в шейном отделе позвоночника ($n=17$; 26%). Составляющие JADI-A в зависимости от клинического варианта заболевания (в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) представлены на рисунке 1. Из внесуставных повреждений чаще выявлялся асептический некроз костей, подтвержденный визуализирующими методами ($n=14$; 41%), и разрывы длинны конечностей более чем на 1 см ($n=12$; 35%). У 6 (18%) пациентов наблюдалось необратимое осложнение увеита в виде катаракты, потребовавшей оперативной коррекцией, у 3 (9%) выявлена подкожная атрофия в месте ранее выполнявшихся внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а у 2 (6%) при клиническом обследовании обнаружены проявления мышечной гипотрофии как осложнение высокоактивного ЮИА.

Был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов, способных повлиять на формирование структурных повреждений опорно-двигательного аппарата (JADI-A«+») как наиболее частого и инвалидизирующего осложнения течения ЮИА. В таблице 2 представлена характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия суставного повреждения. Пациенты были сопоставимы по возрасту дебюта и длительности заболевания — медиана составила 8,9 [3,9; 12,7] и 2,5 [1; 5] года соответственно. Серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антинуклеарному фактору (АНФ) ассоциировалась с накоплением суставных повреждений, а наличие энтезитов статистически значимо реже сочеталось

Таблица 1. Характеристика суставного и внесуставного индексов повреждения JADI и его компонентов у пациентов с различными клиническими вариантами ювенильного артрита, n (%)

Индексы повреждения и их компоненты	Вся группа (n=150)	ЮРА (n=30)	ЮАС (n=18)	пЮИА (n=82)	оЮИА (n=20)
JADI-A«+», n (%)*	64 (43)	19 (63)	5 (28)	37 (45)	3 (15)
JADI-A, Me (min; max)	2 (1; 24)	5 (1; 24)	2 (1; 13)	2 (1; 12)	1 (1; 2)
JADI-E«+», n (%)	34 (23)	8 (27)	4 (22)	17 (21)	5 (25)
JADI-E, Me (min; max)	1 (1; 4)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 4)	1 (1; 2)
Катаракта и/или другие осложнения увеита с потерей зрения, n (%)	6 (18)	–	2 (50)	2 (12)	2 (40)
Значительная разница длины ног (более 1 см), n (%)	12 (35)	–	–	9 (53)	3 (60)
Тяжелая мышечная атрофия, n (%)	2 (6)	1 (13)	–	1 (6)	–
Асептический некроз кости, n (%)	14 (41)	6 (75)	3 (75)	5 (29)	–
Подкожная атрофия в результате внутрисуставного введения глюкокортикоидов, n (%)	3 (9)	2 (25)	–	1 (6)	–

Примечание: ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит; пЮИА – полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит; оЮИА – олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит; JADI-A – Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage; * – детальная характеристика составляющих суставного повреждения JADI-A представлена на рисунке 1; JADI-E – Juvenile Arthritis Damage Index – Extra-Articular Damage; в обобщающих столбцах приводится процентный вклад (в каждой дефиниции повреждения) от количества пациентов с положительным JADI

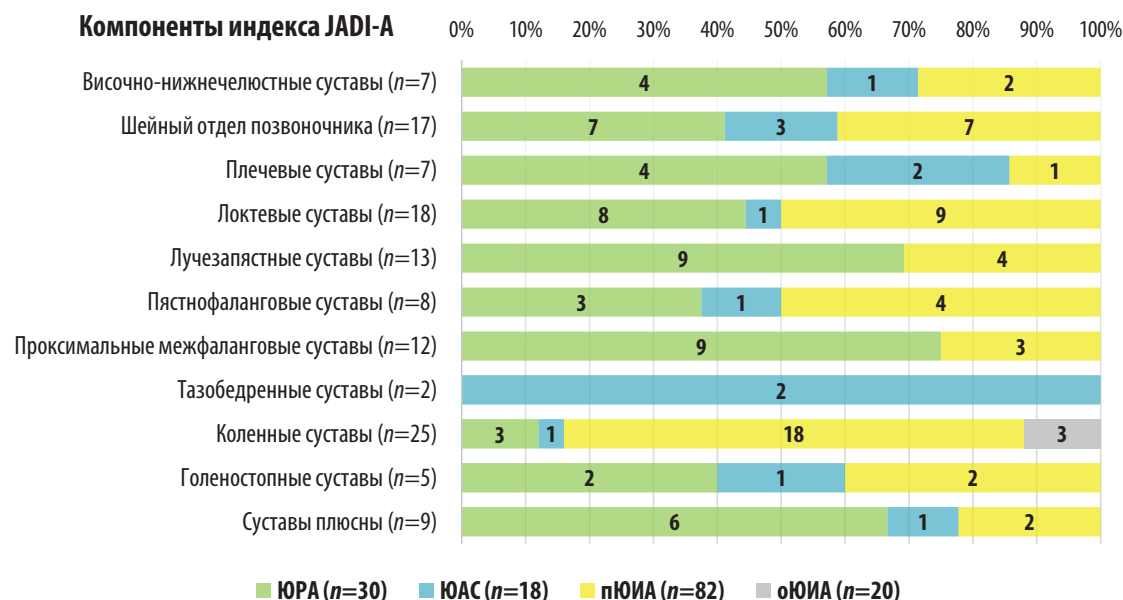


Рис. 1. Компоненты суставного индекса Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage (JADI-A) в зависимости от клинического варианта ювенильного артрита: ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит; пЮИА – полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит; оЮИА – олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит

с отсутствием необратимых изменений опорно-двигательного аппарата. Медиана длительности заболевания на момент формирования контрактур составила 7 [2; 24] месяцев, у 27 (18%) пациентов контрактуры сформировались уже в дебюте ЮИА. Дальнейшее накопление суставного повреждения наблюдалось у 22 (82%) детей, а у 5 (18%) контрактуры, имевшие место на момент включения в исследование, разрешились. Установлено, что характер дебюта в виде полиартикулярного поражения, в том числе с вовлечением мелких суставов кистей, а также отсутствие манифестного поражения осевого скелета ассоциировались с развитием контрактур суставов в дальнейшем.

137 (91%) пациентов, включенных в исследование, ранее получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), у 21 (14%) имелся опыт терапии двумя, а в одном случае – тремя БПВП. Наиболее часто назначался метотрексат, реже – сульфасалазин, в единичных случаях – ци-

клоsporин А. Медиана сроков назначения БПВП была сопоставима в обеих группах и составляла 4,5 [2; 15,5] и 5 [2; 13] мес. соответственно. Глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе назначались 22 (15%) детям, статистически значимо чаще – пациентам с JADI-A«+». Однако длительная (более 3 месяцев) гормональная терапия в анамнезе проводилась лишь у 6 больных: у 4 – с JADI-A«+», у 2 – с JADI-A«–». В остальных случаях либо проводилась пульс-терапия, либо пероральные ГК назначались коротким курсом.

Отсутствие приверженности терапии было зафиксировано по данным опроса и/или медицинской документации у 18 (12%) пациентов. В группе JADI-A«+» статистически значимо чаще наблюдалась низкая степень приверженности родителей выполнению врачебных назначений в виде несоблюдения рекомендаций по терапии, реабилитационным мероприятиям и коррекции образа жизни.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент назначения генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от наличия суставного повреждения (n=150)

Параметры	JADI-A«+» (n=64)	JADI-A«-» (n=86)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,8 [8,2; 16,4]	13,3 [9; 16]	нз
Пол, n (%)			
мужской	24 (37,5)	35 (41)	нз
женский	40 (62,5)	51 (59)	
Возраст на момент дебюта артрита (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,6 [3,2; 12,2]	9,1 [4,9; 13,1]	нз
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1; 5,5]	2,3 [1; 4,3]	нз
АНФ+ (>1:320), n (%)	31 (48)	20 (23)	0,01
РФ+, n (%)	8 (12,5)	3 (3,5)	0,03
АЦЦП+, n (%)	7 (11)	2 (2)	0,03
HLA-B27+, n/n обследованных (%)	16/46 (35)	18/61 (29)	нз
Энтезиты, n (%)	7 (11)	20 (23)	0,05
Увеит, n (%)	7 (11)	11 (13)	нз
Отягощенная наследственность, n (%)	18 (28)	21 (24)	нз
Полиартрит в дебюте, n (%)	20 (31)	12 (14)	0,01
Суставы, вовлеченные в дебюте ЮИА, n (%)			
тазобедренные	1 (1,5)	3 (3,5)	нз
коленные	32 (50)	33 (38)	нз
голеностопные	7 (11)	16 (17)	нз
мелкие суставы стоп	1 (1,5)	3 (3,5)	нз
плечевые	1 (1,5)	1 (1)	нз
лучезапястные	2 (3)	1 (1)	нз
мелкие суставы кистей	10 (16)	3 (3,5)	0,002
дактилит	7 (11)	8 (9)	нз
полиартрит	3 (5)	3 (3,5)	нз
позвоночник	0 (0)	13 (15)	0,002
Увеит в дебюте, n (%)	0 (0)	2 (2)	нз
Формирование контрактур в дебюте, n (%)	22 (34)	5 (6)	0,001
Терапия ГК в анамнезе, n (%)	14 (22)	8 (9)	0,03
Количество БПВП за весь период заболевания, n (%)			
0	4 (6)	9 (10,5)	нз
1	50 (78)	165 (75,6)	
2	10 (16)	11 (13)	
3	0	1 (1)	
Длительность заболевания на момент назначения БПВП, n (%)			
0–6 мес.	37 (58)	47 (55)	нз
6–12 мес.	8 (12)	16 (19)	
<12 мес.	19 (30)	23 (27)	
Приверженность лечению, n (%)	51 (80)	81 (94)	0,006
Число суставов с ограничением функции, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 5]	2 [1; 2]	0,001
Число активных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [6,5; 18,5]	6 [5; 10]	0,001
Общая оценка активности пациентом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [5; 7]	6 [4; 7]	0,016
Общая оценка активности врачом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [7; 8]	7 [6; 7]	0,001
СОЭ>18 мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 (36)	18 (21)	0,04
СРБ>5 мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27 (42)	21 (24)	0,02
JADAS71, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [20; 35,7]	19 [15,3; 25]	0,001
CHAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,3 [0; 0,9]	0 [0; 0,5]	0,006

Примечание: JADI-A – Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage; нз – различия статистически не значимы; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент назначения генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от наличия внесуставного повреждения (n=150)

Параметры	JADI-E«+» (n=34)	JADI-E«-» (n=116)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,4 [6; 15,1]	13,8 [9,4; 16,5]	0,01
Пол, n (%)			
мужской	13 (38)	46 (40)	нз
женский	21 (62)	70 (60)	
Возраст на момент дебюта артрита (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [2,9; 9,5]	9,7 [5,4; 13,7]	0,01
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,7 [1,1; 5,6]	2,4 [1; 4,5]	нз
АНФ+ (>1:320), n (%)	14 (41)	37 (32)	нз
РФ+, n (%)	3 (9)	8 (7)	нз
АЦЦП+, n (%)	2 (6)	7 (6)	нз
HLA-B27+, n/n обследованных (%)	9/25 (36)	25/57 (30,5)	нз
Энтезиты, n (%)	4 (12)	23 (20)	нз
Увеит, n (%)	8 (23,5)	8 (7)	0,01
Отягощенная наследственность, n (%)	9 (26,5)	30 (26)	нз
Полиартрит в дебюте, n (%)	8 (23,5)	24 (21)	нз
Суставы, вовлеченные в дебюте ЮИА, n (%)			
тазобедренные	1 (3)	3 (2,6)	нз
коленные	15 (44)	50 (43)	нз
голеностопные	6 (18)	15 (13)	нз
мелкие суставы стоп	1 (3)	2 (2)	нз
плечевые	1 (3)	1 (1)	нз
лучезапястные	0 (0)	3 (3)	нз
мелкие суставы кистей	1 (3)	7 (6)	нз
дактилит	2 (6)	12 (10)	нз
полиартрит	2 (6)	4 (3,5)	нз
позвоночник	0 (0)	5 (4)	нз
Увеит в дебюте, n (%)	0 (0)	2 (2)	нз
Формирование контрактур в дебюте, n (%)	10 (31)	17 (17)	нз
Терапия ГК в анамнезе, n (%)	7 (20,5)	15 (13)	нз
Количество БПВП за весь период заболевания, n (%)			
0	2 (6)	11 (10)	нз
1	28 (82)	87 (75)	
2	4 (12)	17 (15)	
3	0	1 (1)	
Длительность заболевания на момент назначения БПВП, n (%)			
0–6 мес.	23 (68)	61 (53)	нз
6–12 мес.	4 (12)	20 (17)	
<12 мес.	7 (20)	35 (30)	
Приверженность лечению, n (%)	24 (71)	108 (93)	0,001
Длительность ремиссии (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [12; 24]	48 [24; 84]	0,03
Эпизоды ремиссий в анамнезе, n	6	15	нз
Число суставов с ограничением функции, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 4]	2 [2; 3]	нз
Число активных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 18]	8 [6; 13]	нз
Общая оценка активности пациентом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [6; 7]	6 [4; 7]	0,03
Общая оценка активности врачом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [7; 8]	7 [6; 8]	0,03
СОЭ>18 мм/ч, n (%)	13 [6; 28]	9,5 [5; 18,5]	нз
СРБ>5 мг/л, n (%)	2,9 [0,4; 15,2]	1,1 [0,2; 6,7]	0,03
JADAS71, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,6 [19; 34]	21 [16; 27]	нз
CHAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,3 [0; 1]	0 [0; 0,5]	нз

Примечание: JADI-E – Juvenile Arthritis Damage Index – Extra-Articular Damage; нз – различия статистически не значимы; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

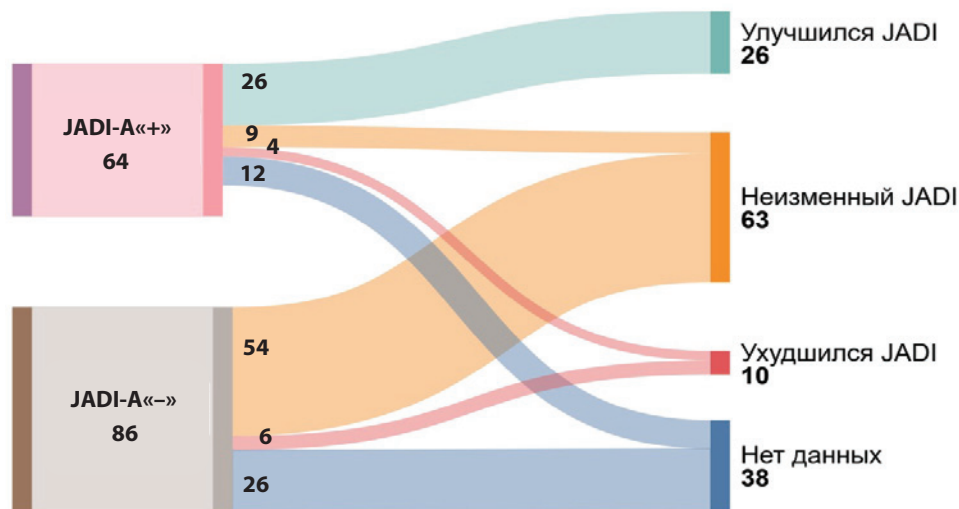


Рис. 2. Динамика индекса JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) у пациентов на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

Показатели текущей активности ЮИА, такие как число активных суставов, число суставов с ограничением функции, общая оценка активности врачом и пациентом, индекс активности JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), оценка функциональной способности по CHAQ статистически значимо коррелировали с наличием суставных повреждений. Лабораторные маркеры воспалительной активности в виде повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) выше референсных значений отмечались у 36% и 42% детей с JADI-A «+», что было статистически значимо чаще, чем в группе JADI-A «-»: 21% и 24% соответственно.

Аналогично проанализирован внесуставной индекс JADI-E; сравнение двух групп представлено в таблице 3. При этом была установлена статистически значимая ассоциация JADI-E «+» со следующими показателями: наличие увеита; более ранний возраст на момент дебюта ЮИА; меньшая длительность периодов ремиссии; отсутствие приверженности лечению; более высокие значения оценки активности пациентом и врачом; более высокий уровень СРБ.

Всем пациентам были назначены ГИБП или тофацитиниб в соответствии с решением врачебной комиссии, согласно общепринятой клинической практике. Выбор конкретного препарата определялся как клиническими особенностями заболевания, так и организационными возможностями лекарственного обеспечения в регионе по месту проживания пациента. Чаще всего препаратом выбора был ингибитор фактора некроза опухоли α ($n=130$; 87%), включая этанерцепт ($n=68$), адалимумаб ($n=46$), голимумаб ($n=16$). Ингибитор интерлейкина 17 секукиумаб назначен 3 (2%), ингибитор Янус-киназы тофацитиниб – 17 (11%) пациентам. В динамике удалось обследовать 112 пациентов: 48 (43%) – через 6 месяцев, 64 (57%) – через 12 месяцев. С учетом сопоставимой эффективности проводимой терапии анализ в конце наблюдения проводился одновременно у всех пациентов. Динамика индекса JADI на фоне применения ГИБП представлена на рисунке 2. У большинства ($n=63$; 56%) пациентов значения JADI остались неизменными: 54 (48%) из них изначально не имели повреждений; 9 (8%) имели JADI-A «+». У 26 (23%) больных значения JADI-A улучшились за счет полного разрешения контрактур или увеличения амплитуды движений суставов. В 10 (9%) случаях

наблюдалось прогрессирование структурных изменений: у 4 (3,5%) пациентов – в виде накопления повреждений и увеличения значения индекса JADI, у 6 (5%) детей необратимые изменения возникли несмотря на применение таргетной терапии. Статистически значимых различий в отношении влияния выбора конкретного препарата на развитие структурных повреждений на данный момент не выявлено ($p>0,05$). В перспективе планируются дальнейшее наблюдение и анализ факторов, влияющих на формирование, прогрессирование и обратимость повреждений на фоне лечения ГИБП, и сопоставление динамических показателей индекса JADI с существующими критериями эффективности ГИБП и текущей активностью заболевания.

Обсуждение

Планируя наше исследование, мы исходили из имеющегося дефицита информации, малочисленности научных исследований, направленных на изучение клинической значимости индекса повреждения при ЮИА, а также существенных различий в опубликованных работах по принципам формирования выборки, исходным параметрам, применяемым методам лечения и методологии статистического анализа [1, 6, 8–16]. Необходимо отметить, что в литературе не обнаружено соответствующих работ, посвященных анализу применения индекса JADI для оценки тяжести поражения суставов при ЮИА у пациентов в России. Таким образом, настоящая работа представляет собой первый шаг в направлении изучения долгосрочного исхода и прогноза ЮИА в российской популяции, базирующихся на таком объективном критерии, как индекс повреждения.

Следует подчеркнуть, что наше исследование выполнялось в условиях реальной клинической практики, предполагало сплошную выборку, включало только госпитальный контингент пациентов, подавляющее большинство которых (72%) проживают за пределами Московского региона, что закономерно лимитировало возможности обследования пациентов в динамике. Достаточно неожиданным и тревожным в плане дальнейшего прогноза заболевания явился факт обнаружения у половины (50%) «бионаивных» пациентов с небольшой давностью заболевания необратимых

изменений, чаще в виде JADI-A«+» (у 43% детей). В аналогичных зарубежных исследованиях суставные повреждения обычно выявлялись реже: у 193 (27,5%) из 702 детей в многоцентровом арабском исследовании [14], у 37 (36,6%) из 101 пациента в исследовании, проведенном в Таиланде [8], у 134 (26%) из 508 и у 74 (47%) из 158 обследованных пациентов итальянских клиник [1–3].

Согласно данным литературы, часть исследований, изучавших индекс повреждения JADI, были посвящены определенным субтипам ЮИА. В масштабной работе G. Giancane и соавт. [6] распространенность суставного повреждения при олигоартикулярном ЮИА (оЮИА) была сопоставима с нашей группой и составила 16% (38 из 238 пациентов), тогда как при полиартикулярном варианте ЮИА (пЮИА) контрактуры встречались несколько реже ($n=101$; 37%), чем в нашем исследовании ($n=37$; 45%). В исследовании J. de Oliveira Sato и соавт. [16], посвященном поискам предикторов прогрессирования повреждений при олиго- и полиартикулярном вариантах ЮИА, при обследовании 75 пациентов в клинике Сан-Паулу (Бразилия) наблюдалась сходная частота выявления JADI-A«+» – 29 (38,7%).

Обращает на себя внимание разница в локализации поражения при оЮИА в приведенных исследованиях и у наших больных. Так, контрактуры коленных суставов в нашей когорте имели место в 100%, у J. de Oliveira Sato и соавт. [16] – в 62%, у G. Giancane и соавт. [6] – в 10,5% случаев. Напротив, в работах указанных авторов выше, чем в нашем исследовании, была частота вовлечения других групп суставов – височно-нижнечелюстных (45%) и голеностопных (18%) [6], а также деформации суставов плюсны (31%) и проксимальных межфаланговых суставов (10%) [16]. Частое формирование контрактур коленных суставов, а также вероятность прогрессирования с повреждением других групп суставов, в том числе трудно диагностируемой локализации артрита, требуют повышенной настороженности ревматолога при определении диагностической и терапевтической тактики.

Изучению суставных повреждений при энтезит-ассоциированном варианте ЮИА было посвящено индийское исследование, выявившее высокую частоту суставных повреждений (46,5%) [12]. Согласно классификации МКБ-10, используемой нами для кодировки диагноза в соответствии с российскими положениями, регламентирующими оформление медицинской документации, пациенты с энтезит-ассоциированным артритом преимущественно рассматривались в рубрике ювенильного анкилозирующего спондилита (ЮАС), при этом наличие суставного повреждения было установлено только у 5 из них, т. е. у 17% из 30 пациентов в этой категории, и чаще всего было представлено поражением шейного отдела позвоночника ($n=3$; 10%), плечевых ($n=2$; 6,7%) и тазобедренных ($n=2$; 6,7%) суставов, что отличается от данных Y.P. Singh и соавт. [12], наблюдавших структурные изменения тазобедренных суставов у 29 (62%), суставов плюсны – у 20 (42,5%), голеностопных суставов – у 17 (36%), вовлечение шейного отдела позвоночника – у 7 (15%), плечевых суставов – у 5 (11%) пациентов. При этом и наши данные, и результаты исследования индийских коллег свидетельствуют о высоком риске развития деструктивного коксита у пациентов с энтезит-ассоциированными вариантами.

Индекс JADI-A подразумевает учет только серьезных и необратимых поражений тазобедренных суставов: 1 балл – в случае снижения внутренней ротации менее 10°,

2 балла при анкилозе или установленном эндопротезе сустава. По данным литературных источников, частота повреждения тазобедренных суставов в разных исследованиях варьирует от 1 до 61% [1, 6, 8, 9, 11–14]. В исследуемой нами когорте пациентов деструктивный характер поражения тазобедренных суставов наблюдался с невысокой частотой (3%), что, однако не уменьшает необходимости особой настороженности в плане быстрого прогрессирования необратимых изменений у пациентов с кокситом.

Вовлечение коленных суставов оценивается в индексе JADI-A в 1 балл при вальгусной девиации более 15° или сгибательной контрактуре до 25°, а контрактура более 25°, анкилоз или установленный эндопротез оцениваются в 2 балла. Даже такая степень контрактур коленных суставов, учитываемых в индексе повреждения, как необратимые, при должной коррекции медикаментозной терапии и реабилитационных мероприятиях может подвергаться регрессу и даже полностью разрешиться, поскольку в детском возрасте сгибательные контрактуры коленных суставов формируются очень быстро как элемент анталгической позы. В зарубежных исследованиях было показано, что фиксированные нарушения в коленных суставах наблюдаются в 5–30% случаев ЮИА [6, 9, 13, 14, 16]. В работах ряда авторов было показано, что наибольшая частота контрактур коленных суставов наблюдается при серопозитивном ЮИА [6, 8, 13], что не вполне согласуется с нашими данными, выявившими поражение коленных суставов в структуре JADI-A«+» существенно чаще ($n=25$; 39%), преимущественно при полиартикулярном субтипе ЮИА ($n=18$; 72%).

Повреждение локтевых суставов, оцениваемое в JADI-A в 1 балл при сгибательной контрактуре до 30° и в 2 балла при контрактуре более 30°, анкилозе или протезе, носит, как правило, прогрессирующий и малообратимый характер [17]; в таких случаях возникают определенные сложности при диагностике и реабилитации [17, 18]. В зарубежных исследованиях распространенность повреждений локтевых суставов варьировала от 8,5 до 43,8% [1, 6, 8, 9, 11–14]. В статье P.K. Sagma и соавт. [13] вовлечение локтевых суставов при РФ-негативном полиартрите занимает второе место после лучезапястных суставов, и его частота составляет 38%. В нашей работе по вкладу в индекс повреждения поражение локтевых суставов стоит на втором месте после коленных ($n=18$; 28%), практически одинаково часто встречаясь при пЮИА ($n=9$; 50%) и ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) ($n=8$; 44%), причем так же, как и в исследовании индийских коллег [12], в 72% случаев не выявляется РФ или АЦЦП.

Ограничение разгибания в шейном отделе позвоночника менее 50% от нормы, а также диагностированный рентгенологически подвывих атлантаоаксиального сустава оцениваются при подсчете индекса JADI-A в 1 балл, а анкилоз или компрессия спинного мозга – в 2 балла. Наши данные о наличии серьезных изменений шейного отдела позвоночника у четверти пациентов ($n=17$; 26%) с одинаковой частотой при ЮРА и пЮИА в основном согласуются с результатами, полученными зарубежными коллегами, регистрировавшими данную локализацию повреждения с частотой от 0 до 27,8% [1, 6, 8, 9, 12–15]. Следует подчеркнуть, что при ЮАС этот компонент оказался основным среди необратимых повреждений и зафиксирован у 3 из 5 пациентов с JADI-A«+».

Поскольку пациенты с положительным значением индекса повреждения исходно до начала применения ГИБП

или ингибиторов Янус-киназ имеют ограниченные резервы для достижения оптимальной эффективности терапии, что было продемонстрировано результатами нашего исследования, важно установить те факторы, которые обуславливают раннее формирование структурных повреждений, и учитывать их при назначении медикаментозной терапии.

В ранее проведенных исследованиях была установлена ассоциативная связь между наличием повреждений по JADI-A и следующими параметрами: женский пол [16]; семейная предрасположенность [10, 14]; более ранний возраст дебюта и продолжительность ЮИА [5, 14, 15]; задержка установления диагноза более чем на 6 месяцев от первых проявлений [8]; энтезит-ассоциированный вариант ЮИА [5, 6, 15]; РФ-позитивный [15] и полиартикулярный субтипы ЮИА [6]; вовлечение коленных суставов [16]; число суставов с ограничением функции; общая оценка активности пациентом/родителем по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и оценка функционального статуса по CHAQ [1, 13]; рентгенологическая стадия по Штейн-брокеру [1, 8, 13]; отсутствие базисной терапии в анамнезе [16]; терапия системными ГК [8]; длительно персистирующая активность болезни [16].

Согласно нашим данным, выявлены следующие факторы, ассоциированные с JADI-A: позитивность по АНФ, РФ, АЦЦП; отсутствие энтезитов; полиартикулярный дебют с вовлечением мелких суставов кистей; поражение осевого скелета; формирование контрактур в первые 3 месяца заболевания; терапия системными ГК в анамнезе; отсутствие приверженности терапии; показатели текущей активности в виде повышенного уровня СОЭ и СРБ, числа активных суставов, числа суставов с ограничением функции; общая оценка активности врачом; счет активности ЮИА по JADAS71, CHAQ. В отличие от зарубежных коллег, нам не удалось установить взаимосвязи с наследственной отягощенностью, возрастом дебюта и сроками постановки диагноза.

К факторам, ассоциированным с JADI-E⁺, согласно данным литературы, отнесены: большая длительность ЮИА, повышение СОЭ, продолжительность утренней скованности, оценка активности по ВАШ [1, 13], системная терапия ГК [15] и внутрисуставные инъекции ГК [16].

Возможно, в связи с неоднородностью элементов JADI-E и небольшой давностью заболевания в исследуемой группе пациентов с ЮИА мы не выявили ассоциаций с перечисленными факторами, однако установлена предиктивная роль для развития необратимых внесуставных изменений следующих факторов: более ранний возраст дебюта; наличие увеита; повышение уровня СРБ; нестабильность базисной терапии ввиду низкой комплаентности; короткие периоды ремиссии.

Результаты масштабного исследования, выполненного в Италии, сфокусированного на оценке индекса повреждения JADI при ЮИА в двух исторических когортах, убедительно свидетельствуют о том, что в «эру терапии ГИБП» кумулятивный счет необратимых последствий заболевания существенно снизился по сравнению с «эрой метотрексата», когда пациентам были доступны только синтетические БПВП и ГК [6].

Тем тревожнее выглядят полученные в нашей работе результаты, показавшие, что, несмотря на благоприятную ситуацию с лекарственным обеспечением в Российской Федерации, особенно для детей, половина пациентов уже имели необратимые повреждения еще до начала лечения ГИБП. Это наводит на мысль о необходимости сфор-

мировать четкое представление об определенном фенотипе ЮИА, склонном к развитию и накоплению повреждений. С другой стороны, обнадеживают полученные нами данные относительно регресса повреждений на фоне таргетной терапии у значительной части пациентов (40,6%), что лишь раз доказывает уникальные способности детского организма к восстановлению структурных нарушений. 10 пациентов, у которых индекс JADI ухудшился, несмотря на проводимую терапию, требуют более скрупулезного изучения предикторов неблагоприятного прогноза. Идентификация пациентов, имеющих высокий риск структурных нарушений, позволит внести корректирующие изменения в практику назначения таргетных препаратов и определить сроки их применения, опережающие развитие необратимых последствий ЮИА.

Заключение

Результаты проведенной оценки индекса повреждения JADI позволяют рассматривать данный инструмент в качестве полезного элемента комплексной оценки эффективности терапии, пригодный как для исходной оценки функционального потенциала пациентов с ЮИА и мониторинга эффективности терапии, так и для определения риска возможной инвалидизации.

Почти у половины «бионаивных» пациентов установлено наличие повреждений, согласно индексам JADI-A и JADI-E, с преимущественным поражением коленных, локтевых суставов, шейного отдела позвоночника и асептическими некрозами костей. JADI-A⁺ статистически значимо ассоциировался с высокой лабораторной активностью, более ранним возрастом дебюта ЮИА, низкой приверженностью назначенной терапии, перерывами в приеме БПВП, использованием в лечении системных ГК.

Среди несистемных вариантов полиартикулярный (особенно серопозитивный по РФ) вариант ЮИА характеризуется наиболее агрессивным течением артрита с быстрым развитием необратимых изменений, что требует максимально раннего начала таргетной терапии, более тщательного мониторинга и организационных мер по обеспечению преемственности.

Дальнейший углубленный анализ факторов, ассоциирующихся с ранним развитием повреждений, оцениваемых с помощью индекса JADI, позволит установить предикторы неблагоприятного прогноза и оптимизировать схемы терапии.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4 «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста».

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2092-2102. doi: 10.1002/art.21119
2. Nikishina I, Ruperto N, Kuzmina N, Shelepina T, Illarionova O, Salougina S, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4 Suppl 23):S131-S135.
3. Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: Review of the general methodology. *Rheumatol Int.* 2018;38(Suppl 1):5-17. doi: 10.1007/s00296-018-3944-1
4. Balay-Dustrude E, Shenoi S. Current validated clinical and patient reported disease outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2023;15:189-206. doi: 10.2147/OARRR.S261773
5. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030
6. Giancane G, Muratore V, Marzetti V, Quilis N, Benavente BS, Bagnasco F, et al. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: Methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):168. doi: 10.1186/s13075-019-1950-7
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
8. Tangcheewinsirikul S, Sukharomana M, Charuvanij S. Disability and disease-related damage in Thai children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2023;21(1):68. doi: 10.1186/s12969-023-00852-5
9. Susic GZ, Stojanovic RM, Pejnovic NN, Damjanov NS, Soldatovic II, Jablanovic DB, et al. Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: A prospective outcome study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(2):337-344.
10. Al-Mayouf SM, Alrasheedi A, Almsellati I, Hashad S, Khawaja K, Abdwani R, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis with other autoimmune diseases: Impact on clinical characteristics, disease activity status and disease damage. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(8):1080-1085. doi: 10.1111/1756-185X.14167
11. Fazaa A, Ben Salem N, Miladi S, Boussaa H, Souabni L, Queniche K, et al. Assessment of articular and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1735.1-1735. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2875
12. Singh YP, Aggarwal A. A modified juvenile arthritis damage index to improve articular damage assessment in juvenile idiopathic arthritis – Enthesitis-related arthritis (JIA-ERA). *Clin Rheumatol.* 2012;31(5):767-774. doi: 10.1007/s10067-011-1928-6
13. Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Physical disability, articular, and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(10):1261-1265. doi: 10.1007/s10067-008-0901-5
14. Al-Mayouf SM, Hashad S, Khawaja K, Alrasheedi A, Abdwani R, Abushhaiwia A, et al.; Pediatric Arab Rheumatology Group. Cumulative damage in juvenile idiopathic arthritis: A multicenter study from the Pediatric Rheumatology Arab Group. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(4):586-592. doi: 10.1002/acr.24436
15. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins F, Mourão AF, Furtao C, Campanilho-Marques R, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: Fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open.* 2016;2(2):e000304. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000304
16. de Oliveira Sato J, Corrente JE, Saad Magalhães C. Progression of articular and extraarticular damage in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5):871-877.
17. Шелепина ТА, Кузьмина НН. Опыт консервативной реабилитации пациентов с ювенильным хроническим артритом. *Современная ревматология.* 2016;10(1):26-30. [Shelepina TA, Kuzmina NN. Experience with conservative rehabilitation in patients with juvenile chronic arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):26-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-26-30
18. Кожевников АН, Поздеева НА, Прошенко ЯН, Конев МА, Никитин МС, Прокопович ЕВ, и др. Диагностические критерии поражения локтевого сустава у детей с ювенильным артритом. *Гений ортопедии.* 2019;25(4):460-467. [Kozhevnikov AN, Pozdeeva NA, Proshchenko YaN, Konev MA, Nikitin MS, Prokopovich EV, et al. Diagnostic criteria for elbow injury in children with juvenile arthritis. *Genij Ortopedii.* 2019;25(4):460-467 (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-460-467

Колхидова З.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-8585>

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>