



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Zane Dāvidsone

TEMPOROMANDIBULĀRO LOCĪTAVU ARTRĪTA
ATTĪSTĪBU IETEKMĒJOŠIE FAKTORI,
KLĪNISKIE UN RADIOLOĢISKIE SIMPTOMI BĒRNIEM AR
JUVENILU IDIOPĀTISKU ARTRĪTU

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – pediatrija, bērnu reimatoloģija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med. profesore Valda Staņēviča

Rīga, 2018

Promocijas darbs izstrādāts VSIA Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu slimību klīnikā, Radioloģijas nodaļā un Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijā.

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr. med. profesore **Valda Staņēviča**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Ingūna Lubaua**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Rūta Care**,
Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Ainārs Bajinskis**,
Latvijas universitāte, Latvija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2018. gada 5. martā plkst.15:00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē www.rsu.lv

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Jana Pavāre**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	5
1. IEVADS.....	7
1.1. Darba zinātniskā aktualitāte	7
1.2. Darba hipotēzes, mērķis, uzdevumi	10
1.3. Pētījuma zinātniskā novitāte.....	11
1.4. Pētījuma praktiskais pielietojums.....	12
2. MATERIĀLS UN METODES.....	13
2.1. Pētījuma uzbūve	13
2.2. Pētījuma subjektu datu atlase un pētījuma populācijas raksturojums.....	14
2.3. Kontroles grupa	15
2.4. Slimību raksturojošo rādītāju noteikšana	16
2.6. Laboratorisko rādītāju analīze	17
2.6.1. Laboratoriskie izmeklējumi slimības diagnostikai un aktivitātes izvērtēšanai	17
2.6.2. HLA II klases alēļu genotipēšana.....	18
2.7. TML artrīta piecu soļu skrīnings	19
2.8. Datu statistiskā analīze	20
3. REZULTĀTI	21
3.1. Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji.....	21
3.2. TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori	22
3.2.1. Demogrāfiskie, slimību raksturojošie klīniskie un laboratoriskie rādītāji	22
3.2.2. TML artrīta attīstību ietekmējošās HLA II klases riska un protektīvās alēles.....	24
3.3. Subjektīvie un objektīvie klīniskie TML artrīta simptomi un to saistība ar MRI atradi.....	28
4. DISKUSIJA	36
SECINĀJUMI	45
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	47

PERSPEKTĪVIE TURPMĀKO PĒTĪJUMU VIRZIENI	48
IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	49
PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU	53
PATEICĪBAS.....	55

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ACR	Amerikas Reimatologu asociācija (<i>American College of Rheumatology</i>)
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
ANA	antinukleārās antivielas
CHAQ	bērnu veselības aptaujas lapa (<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>)
CI	ticamības intervāls (<i>confidence interval</i>)
CRP	C-reaktīvais proteīns
DT	datortomogrāfija
EGĀ	eritrocītu grimšanas ātrums
HLA	cilvēka leikocītu antigēni (<i>human leukocyte antigen</i>)
IFN gamma	interferons gamma
IL	interleikīni
ILAR	Starptautiskā reimatologu asociāciju līga (<i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
i/a	intraartikulāra
JADAS-10 (vai 27, vai 71)	juvenilā artrīta slimības aktivitātes skala (<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>), skaitlis norāda uz izmeklēto locītavu skaitu
JIA	juvenils idiopātisks artrīts
KIIS laboratorija	RSU Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorija
Maks.	maksimālā vērtība
mg/L	miligrami litrā
MHC	galvenais audu saderības komplekss (<i>major histocompatibility complex</i>)
Min.	minimālā vērtība

mm/h	milimetri stundā
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
MRP8/14	ar mieloīdām šūnām saistītie proteīni (<i>myeloid related protein</i>)
MTX	metotreksāts
NSPL	nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
OR	izredžu attiecība (<i>odds ratio</i>)
p	statistiskā nozīmīguma (būtiskuma) līmenis jeb pirmā veida kļūdas varbūtība (<i>probability</i>)
pGALS	pediatriskais gaitas, roku, kāju un muguras skrīnings (<i>paediatric Gait Arms Legs and Spine</i>)
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RF	reimatoīdais faktors
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
RT-PCR	reālā laika polimerāžu ķēžu reakcijas metode (<i>mutliprimer real time polimerase chain reaction</i>)
Rtg	rentgens
SN	standartnovirze
TNF	tumoru nekrozes faktors
TML	temporomandibulārās locītavas
USG	ultrasonogrāfija
VAS	vizuālo analoģu skala
VSIA BKUS	Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”
k	kappa koeficients
χ^2	hī kvadrātā

1. IEVADS

1.1. Darba zinātniskā aktualitāte

Temporomandibulāro locītavu (TML) artrīts juvenila idiopātiska artrīta (JIA) slimniekiem ir problēma, kam pēdējos vairāk nekā piecus gadus Eiropā un ASV ir pievērsta īpaša uzmanība. Ik gadu kopš 2010. gada tiek organizētas starptautiskas konferences ar reimatologu, ortodontu, stomatologu, radiologu piedalīšanos, kas veltītas TML artrītam JIA slimniekiem. Šo aktivitāšu un pētījumu mērķis ir novērst būtisku funkcionālu un morfoloģisko kraniofaciālā rajona izmaiņu attīstīšanos juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem.

JIA ir heterogēnu slimību grupa, kuru galvenā pazīme ir hronisks artrīts, kas sācies līdz 16 gadu vecumam, ilgst vairāk par 6 nedēļām un, kā liecina nosaukums, ir idiopātisks – nezināmas etioloģijas. Tomēr ir zināms, ka JIA ir ģenētiska predispozīcija, tai skaitā dažādu tipu saistība ar HLA II klases alēlēm (*Cassidy et al.*, 2011; *Ravelli, Martini*, 2007).

JIA gadījumā iekaisums var attīstīties jebkurā locītavā, tai skaitā arī TML. Šo locītavu bojājumu nosaka anatomiskās īpatnības – apakšžokļa kaula augšanas centrs atrodas tieši zem skrimšļa, kas izklāj locītavu, tādēļ iekaisuma process agrīni ietekmē apakšžokļa augšanu (*Ringold et al.*, 2009; *Fam et al.*, 2006; *Cassidy et al.*, 2011). TML artrīts ar aktīva iekaisuma pazīmēm vai locītavās iecejošo struktūru izmaiņām, pēc literatūras datiem, sastopams līdz 87% JIA slimnieku un bieži tiek diagnosticēts vēlīni, kad jau tiek konstatēts locītavās iecejošo struktūru neatgriezenisks bojājums (*Arabshahi et al.*, 2006; *Küseler et al.*, 1998).

JIA slimniekiem, kuriem ir iekaisums TML, ir dentofaciālās attīstības traucējumu risks. Šie traucējumi neārstēti var komplicēties ar patoloģiski izmainītām kranioandibulārām funkcijām un tādām patoloģijām kā mikrognātijā, retrognātijā, sejas asimetrija, patoloģisks sakodiens, samazināts

mates atvērums (*Perttiniemi et al.*, 2009; *Fjeld et al.*, 2010). Šādas izmaiņas rada funkcionālas problēmas, piemēram, košļāšanas procesā, verbālo un emocionālo izpausmju ierobežojumus, kā arī ievērojamus estētiskus defektus, kas savukārt nelabvēlīgi var ietekmēt bērna psihoemocionālo stāvokli. Temporomandibulāro locītavu funkciju traucējumi ir otrā biežākā hroniskā muskuloskeletālā patoloģija aiz muguras lejasdaļas sāpēm (*Ahmad, Schiffman*, 2016).

Līdz šim ir pētīti dažādi faktori, kas ietekmē TML artrīta attīstību. Visbiežāk tas konstatēts JIA slimniekiem ar poliartikulāru un sistēmisku gaitu, tomēr TML artrīts var būt arī pirmā un vienīgā slimības izpausme (*Cassidy et al.*, 2011). Ir pētījumi, kas liecina, ka TML artrīta attīstība nav atkarīga no JIA apakštipa un ka tas var persistēt arī gadījumos, kad citās locītavās ir remisija (*Stoll et al.*, 2012). Biežāk TML artrīts tiek diagnosticēts JIA slimniekiem ar pozitīvām antinukleārajām antivielām un reimatoīdo faktoru (*Arabshahi et al.*, 2006). Ir pētītas HLA II klases alēles dažādu JIA tipu pacientiem un konstatēts, ka saslimšana ar noteikta tipa JIA var būt ģenētiski predisponēta (*Hollenbach et al.*, 2010). Līdz šim nav bijis pētījumu par HLA II klases alēlēm pacientiem ar JIA un TML artrītu.

Lai diagnosticētu TML artrītu, nepieciešams kombinēt dažādas metodes – gan klīniskas, gan radioloģiskas. Ir konstatēts, ka pacienta subjektīvās sūdzības un objektīvā klīniskā atrade bieži vien nekorelē ar MRI atradi, tomēr pēdējo gadu pētījumos ir konstatētas daudzas nepilnības, piemēram, nav izmantoti standartizēti un mērķtiecīgi anamnēzes jautājumi, kā arī objektīvās izmeklēšanas metodika dažādos pētījumos bijusi ļoti atšķirīga. TML artrīta simptomi var būt sāpes apakšžokļa kustību laikā, košļājot cietāku barību, apakšžokļa asimetrija, atverot muti, intraartikulāra krepitācija, klikšķēšana, krepitācija, greizais kakls, tomēr tiem ir augsta specifitāte, bet zema sensitivitāte (*Cannizzaro et al.*, 2011; *Twilt et al.*, 2004). Izmantojot tikai klīniskos simptomus, iespējama arī hiperdiagnostika (*Koos et al.*, 2014).

No radioloģiskiem izmeklējumiem informatīvākā metode TML artrīta diagnostikā salīdzinājumā ar ultrasonogrāfiju un konvencionālo rentgenogrammu ir magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI) ar kontrastvielu (*Müller et al.*, 2009). Ar MRI metodi var izvērtēt kaulu, locītavas disku un fibrozo skrimslī, kā arī izvērtēt intraartikulārā šķidruma daudzumu un sinovija pastiprinātu kontrastēšanos. MRI metode dod iespēju agrīni diagnosticēt TML artrītu arī asimptomātiskiem pacientiem, līdz ar to ir iespējams uzsākt agrīnu ārstēšanu (*Argyropoulou et al.*, 2009; *Pedersen et al.*, 2008; *Weiss et al.*, 2008). Tomēr MRI metode ir salīdzinoši dārga, tāpēc pagaidām Latvijā, kā arī citviet Eiropā šo izmeklējumu nav iespējams veikt visiem JIA slimniekiem, turklāt tas būtu jāveic atkārtoti dažādos slimības posmos – gan iniciāli, gan arī dinamiskā.

Nepieciešams noskaidrot slimnieku grupu, kuriem pēc noteiktiem klīniskiem un laboratoriskiem kritērijiem būtu indicēts MRI izmeklējums, jo sagaidāmais rezultāts var noteikt terapijas taktikas maiņu.

Agrīna TML artrīta diagnostika nosaka terapijas taktiku. Paralēli sistēmiskai terapijai ar slimību modificējošiem pretreimatiskiem līdzekļiem (gan sintētiskiem, gan bioloģiskiem) tiek izmantota lokālā terapija ar intraartikulārām (i/a) steroīdu ievadēm un atslogojošām zobu kapēm (*Ringold et al.*, 2008; *Stoll et al.*, 2012). Sistēmiska terapija tiek nozīmēta atbilstoši Latvijā apstiprinātām JIA ārstēšanas vadlīnijām (Juvenila idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas, 2016) atkarībā no slimības tipa, nelabvēlīgas prognozes faktoriem un slimības aktivitātes. JIA ārstēšanā kā pirmās rindas medikaments tiek lietots metotreksāts (MTX), bet gadījumos, kad šī terapija nav pietiekami efektīva, tiek lietoti bioloģiskie medikamenti: *etanerceptum*, *adalimumabum*, *abataceptum*, *tocilizumabum* u. c. Lokālā terapija, ievadot intraartikulārus glikokortikosteroīdus, tiek lietota gadījumos, 1) kad TML saglabājas aktīvs iekaisums, kaut arī tiek lietota sistēmiska terapija ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, slimību modificējošiem medikamentiem, reizēm arī

glikokortikoīdiem sistēmiski, kā arī gadījumos, 2) kad MRI redzamas izteiktas aktīva iekaisuma pazīmes un ir pacienta dzīves kvalitāti ierobežojoši simptomi.

Agrīna sistēmiska un lokāla terapija ir svarīga, lai saglabātu locītavu kustīgumu un dotu iespēju bojātajiem apakššokļa kondiļiem reģenerēt. Ir pētījumi, kas liecina, ka intraartikulāra steroīdu ievade ir droša un efektīva gan sāpju mazināšanai, gan arī TML funkciju uzlabošanai (*Arabshahi et al.*, 2005). Šobrīd nav starptautisku vadlīniju, kādos gadījumos intraartikulāra ievade būtu veicama obligāti. Iespējams, ka daļā gadījumu pietiekama ir sistēmiskā terapija, tomēr, lai to izvērtētu, nepieciešama rūpīga pacienta novērošana dinamikā, tai skaitā arī pēc iespējas detalizētāka un objektīvāka TML izvērtēšana.

Lai veiksmīgi aprūpētu šos pacientus, nepieciešams noteikt faktorus, kas ietekmē TML artrīta attīstību, kā arī to, kādi subjektīvi un objektīvi klīniskie simptomi biežāk ir saistīti ar TML artrītu un kuros gadījumos nepieciešama pēc iespējas agrīnāka diagnostika ar MRI, lai izvēlētos piemērotāko ārstēšanas taktiku. Tādējādi būtu iespējams novērst TML artrīta radītos kraniomandibulāros funkciju un morfoloģiskos traucējumus.

1.2. Darba hipotēzes, mērķis, uzdevumi

Darba hipotēzes:

1. Demogrāfiskie, klīniskie, laboratoriskie un ģenētiskie faktori ietekmē TML artrīta attīstības risku JIA slimniekiem.
2. Subjektīvie un objektīvie TML artrīta klīniskie simptomi ir saistīti ar MRI radioloģisko atradi.

Darba mērķis: noskaidrot TML artrīta attīstību ietekmējošos demogrāfiskos, slimību raksturojošos klīniskos, laboratoriskos un ģenētiskos faktorus, kā arī

klīniskos (subjektīvos un objektīvos) un radioloģiskos simptomus un to savstarpējo saistību bērniem ar juvenilu idiopātisku artrītu.

Darba uzdevumi

1. Noskaidrot pētāmās pacientu grupas demogrāfiskos un slimību raksturojošos klīniskos un laboratoriskos rādītājus.
2. Izpētīt TML artrīta attīstību ietekmējošos faktorus, salīdzinot demogrāfiskos, slimību raksturojošos klīniskos un laboratoriskos rādītājus, HLA II klases alēļu genotipēšanas rezultātus pacientu grupās ar pozitīvu MRI atradi (MRI+ grupa), t. i., ar aktīva un/vai hroniska iekaisuma pazīmēm un negatīvu MRI atradi (MRI– grupa).
3. Noskaidrot subjektīvo un objektīvo TML artrīta simptomu saistību ar TML MRI radioloģisko atradi, salīdzino MRI+ un MRI– grupu, kā arī atkarībā no aktīva un/vai hroniskai iekaisuma pazīmēm MRI.
4. Izvērtēt MRI rezultātu atkarībā no aktīva iekaisuma pazīmēm un/vai neatgriezeniskām strukturālām izmaiņām JIA slimniekiem ar TML artrīta subjektīviem un/vai objektīviem simptomiem (simptomātiskiem pacientiem) un pacientiem, kam nav ar TML saistītu simptomu (asimptomātiskiem pacientiem).

1.3. Pētījuma zinātniskā novitāte

1. Pirmo reizi Latvijā tiek pētīti temporomandibulāro locītavu artrīta attīstību ietekmējošie faktori juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem, tādējādi pievēršot uzmanību anatomiski unikāli veidotas un funkcionāli nozīmīgas locītavas bojājumam un tā savlaicīgai diagnostikai.

2. HLA II klases alēles slimniekiem ar JIA un TML artrītu līdz šim nav pētītas, tādējādi pētījuma rezultāti sniedz ieguldījumu JIA patoģenēzes un klasifikācijas izpētē, kā arī personalizētās medicīnas attīstībā.

1.4. Pētījuma praktiskais pielietojums

Ņemot vērā TML artrīta attīstību ietekmējošos demogrāfiskos, slimību raksturojošos, klīniskos un laboratoriskos faktorus un HLA II klases riska un protektīvās alēles, iespējams noteikt tos JIA slimniekus, kuriem nepieciešama agrīna diagnostika ar MRI metodi, kas savukārt nosaka tālāko terapijas taktiku, lai novērstu iespējamu neatgriezenisku locītavu bojājumu. Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem, ir izveidotas praktiskās rekomendācijas bērnu reimatologiem TML artrīta diagnostikai.

Pētījums ir veicinājis un turpina attīstīt interdisciplināru bērnu reimatologu, radiologu, ortodontu un ģenētikas speciālistu sadarbību un komandas izveidi juvenila idiopātiska artrīta slimnieku aprūpē.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pētījuma uzbūve

Prospektīvs šķērsriezuma pētījums, veidots no četrām daļām:

1) JIA pacientu grupas demogrāfisko un slimību raksturojošo rādītāju analīze;

2) TML artrīta attīstību ietekmējošo faktoru noteikšana pacientu grupās ar TML artrīta pazīmēm MRI (MRI(+)) grupās) un grupās bez artrīta pazīmēm MRI (MRI(−)) grupās), salīdzinot demogrāfiskos, slimību raksturojošos klīniskos, laboratoriskos un HLA II klases alēļu genotipēšanas datus;

3) subjektīvo un objektīvo klīnisko simptomu izpēte un to saistības ar MRI pazīmēm noskaidrošana, salīdzinot simptomus MRI pozitīvajā un MRI negatīvajā grupā, kā arī atkarībā no aktīva un/vai hroniska iekaisuma pazīmēm;

4) MRI radioloģiskās atrades analīze JIA slimniekiem ar TML artrīta simptomiem (simptomātiskiem pacientiem) un slimniekiem, kuriem nav ar TML saistītu simptomu (asimptomātiskiem pacientiem).

Promocijas darbs veikts valsts terciārās aprūpes iestādē, VSIA BKUS Bērnu slimību klīnikā, Radioloģijas nodaļā, un Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijā (KIIS laboratorija) no 2010. līdz 2015. gadam.

Pētījums apstiprināts ar 2013. gada 6. februāra Centrālās medicīnas ētikas komisijas (CMĒK) sēdē izsniegto atzinumu par atbilstību bioētikas normām: 01-29.1/1 – “Deniņu-apakšžokļa locītavas saistības ar juvenilo idiopātisko artrītu ģenētiskās ietekmes izpēte” (sk. 1. pielikumā). Visu pētījumā iekļauto bērnu vecāki parakstīja rakstisku informētās piekrišanas formu bērna dalībai pētījumā.

2.2. Pētījuma subjektu datu atlase un pētījuma populācijas raksturojums

Pētījumā iesaistīts 91 pacients, visi pacienti ārstēti un novēroti VSIA BKUS Bērnu slimību klīnikā gan stacionārā, gan ambulatori un visiem diagnosticēts juvenils idiopātisks artrīts atbilstoši ILAR kritērijiem, kā arī laikā no 2010. līdz 2015. gadam veikts MRI ar kontrastvielu temporo-mandibulārajām locītavām.

No pētījumā iekļautā 91 JIA slimnieka 80 bērniem bija subjektīvas sūdzības un/vai objektīva atrade, kas var liecināt par TML artrītu, bet tika iekļauti arī 11 asimptomātiski pacienti, kuriem nebija subjektīvu un/vai objektīvu TML problēmu (bojājumu) simptomu. Šiem pacientiem bija sūdzības par citām locītavām, un, ņemot vērā literatūrā aprakstītos riska faktorus, bija augsts TML artrīta risks.

Ņemot vērā, ka TML artrīta diagnostikas zelta standarts ir MRI ar kontrastvielu, pētījuma pacientu divas galvenās grupas tika veidotas atkarībā no MRI rezultāta:

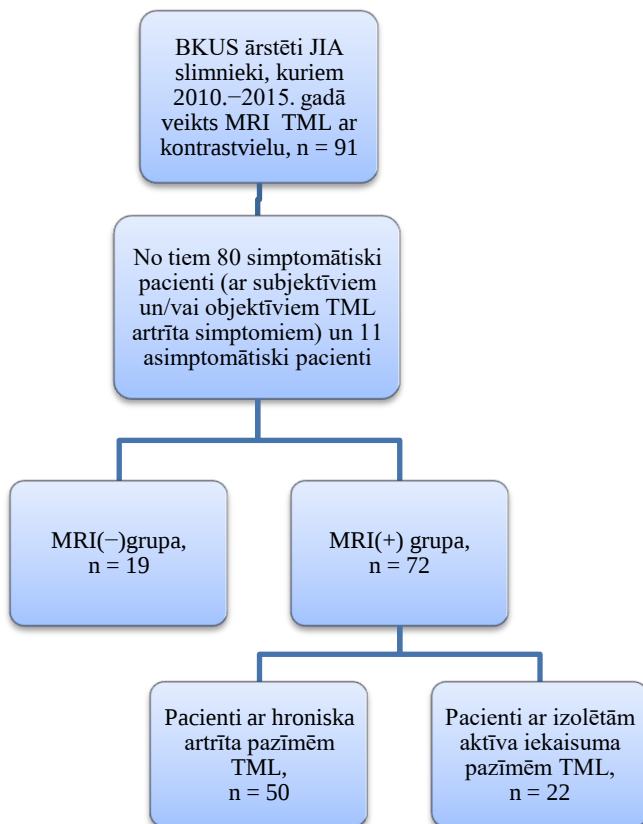
1) MRI pozitīvā grupa (MRI(+)): pacienti ar aktīvām sinovīta pazīmēm (kaulu tūsku, pastiprinātu kontrastvielas uzkrāšanos sinoviālajā apvalkā, izsvīdumu, pannusu) un/vai locītavā ieejošo struktūru bojājumu (apakšžokļa kaula galviņu saplacinājumu, deniņu kaula bedrītes saplacinājumu, osteofītiem, erozijām). Viegla un simetriska kontrastvielas uzkrāšanās netika uzskatīta par artrīta pazīmi (*von Kalle et al.*, 2013) ($n = 72$);

2) MRI negatīvā grupa (MRI(-)) – pacienti bez patoloģiskām MRI izmaiņām ($n = 19$).

Savukārt pacienti ar izmaiņām MRI (MRI(+)) sīkāk tika iedalīti atkarībā no strukturālā bojājuma:

1) pacienti, kuriem tika konstatēts strukturāls TML bojājums ar vai bez aktīva iekaisuma pazīmēm ($n = 50$);

2) pacienti, kuriem tika konstatētas tikai aktīvas TML iekaisuma pazīmes (n= 22) (skat. 2.1. attēlu).



2.1. attēls. **Pētījuma grupas**

2.3. Kontroles grupa

Veicot imūnģenētiskos izmeklējumus, kontroles grupā tika iekļauti 100 nejauši izvēlēti veseli asins donori, kuriem anamnēzē nav datu par autoimūnām slimībām, – 47 (jeb 47%) vīrieši un 53 (jeb 53%) sievietes, vidējais pacientu vecums ir 18,6 (SN = 3) gadi, un visi ir Latvijas iedzīvotāji. Pētījumā izmantotais materiāls ņemts no RSU KIIS laboratorijas asins bankas.

2.4. Slimību raksturojošo rādītāju noteikšana

Aktīvo locītavu skaits – tās ir locītavas ar pietūkumu, kas nav saistīts ar kaulu hipertrofiju, vai locītavas, kurās ir kustību ierobežojums un sāpes kustību vai palpācijas laikā. Šajā pētījumā par aktīvām tika uzskatītas arī locītavas, kurās konstatēts sinovīts ar USG vai MRI metodi, turklāt arī tajos gadījumos, kad locītava nav aktīva pēc iepriekš minētās definīcijas (*Consolaro et al.*, 2016).

CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) – bērnu veselības novērtējuma aptauja (ir validēta latviešu valodā) tiek izmantota slimības aktivitātes un funkcionālo spēju izvērtēšanai pēdējās nedēļas laikā pirms vizītes pie ārsta, veicot ikdienas aktivitātes. Pacienti un/vai viņu vecāki tika aptaujāti laikā, kad veikts MRI ($\pm$ 1 nedēļa). **CHAQ** vērtējums ir skalā no 0 līdz 3; augstāks vērtējums nozīmē sliktākas funkcionālās spējas.

VAS (vizuālo analoģu skala):

1) ārsta vispārējais bērna slimības vērtējums 10 cm skalā, kur 0 nozīmē, ka slimības aktivitātes nav, bet 10 ir maksimāla slimības aktivitāte;

2) vecāku un/vai pacienta vērtējums par sāpēm skalā no 0 līdz 10, kur zemāks vērtējums nozīmē mazāk izteiktas sāpes;

3) vecāku un/vai pacientu vērtējums par vispārējo labklājību saistībā ar slimību skalā no 0 līdz 10; augstāks vērtējums nozīmē sliktāku vispārējās labklājības vērtējumu, kas var būt saistīts gan ar slimības izraisītiem traucējumiem, gan arī ar medikamentu lietošanu, atrašanos stacionārā u. tml. (Latvijas Pediātru reimatologu asociācija. Juvenila idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas. Nacionālais veselības dienests, rīkojums Nr. KV 03-2016 21.06.2016.).

Rīta stīvums locītavās $\leq$ 15 minūtēm ir viens no neaktīvas slimības kritērijiem (*Wallace et al.*, 2011).

2.5. Radioloģisko datu analīze

Tika veikts TML standarta MRI ar kontrastvielu: T1 un T2 FS koronārajā plaknē, T1 un T2 slīpi sagitālajā plaknē; pēc intravenozas kontrastvielas ievades T1 slīpi sagitāli un T1 FS aksiāli (8–10 minūtes pēc injekcijas). Standarta deva gadolīnu saturošai kontrastvielai ir 0,1 mL/kg ķermeņa svara. T1 attēli sniedz informāciju par intraartikulārā diska struktūru un novietojumu. T2 attēli ar tauku supresiju ir sensitīvi attiecībā pret kaula smadzeņu tūsku, izsvīdumu un sinovija proliferāciju.

MRI izmeklējumus aprakstīja divi radiologi. Viedokļu sakritība tika noteikta ar kappa koeficientu. Rezultātu interpretācijai tika izmantotas Altmana (1999) vadlīnijas (adaptētas no *Landis & Koch, 1977*); ja kappa koeficients ir mazāks par 0,20, tas nozīmē vāju viedokļu sakritību, 0,20–0,40 – apmierinošu, 0,40–0,60 – vidēju, 0,60–0,80 – labu, 0,80–1,00 – ļoti labu sakritību.

MRI rezultāti tika dalīti atkarībā no aktīva un/vai hroniska iekaisuma izmaiņām, tika izvērtēts arī kopējais pazīmju skaits.

2.6. Laboratorisko rādītāju analīze

2.6.1. Laboratoriskie izmeklējumi slimības diagnostikai un aktivitātes izvērtēšanai

Laboratoriskie izmeklējumi – CRP, EGĀ, RF, HLA B27 antigēna noteikšana – JIA slimniekiem slimības diagnostikas un aktivitātes izvērtēšanai tika noteikti BKUS Bioķīmisko izmeklējumu laboratorijā pēc vienas standartizētas metodes. Referentās vērtības minētajā laboratorijā bija šādas: EGĀ visās vecuma grupās zēniem 0,0–15,0 mm/h, meitenēm 0,0–20,0 mm/h, savukārt CRP visās vecuma grupās un abiem dzimumiem 0,0–5,0 mg/L.

RF tika vērtēts kā pozitīvs vai negatīvs, neuzrādot skaitlisko vērtību.

ANA tika noteiktas PSKUS laboratorijā ar imūnfluorescences metodi; par pozitīvu tika uzskatīts titrs 1 : 80; titra lielums netika ņemts vērā, bet vērtējums norādīts tikai kā pozitīvs vai negatīvs.

2.6.2. HLA II klases alēļu genotipēšana

Imūnģenētiskā pētījuma daļa tika veikta RSU KIIS laboratorijā. Kā kontroles grupa tika izmantoti 100 KIIS laboratorijas ģenētiskās bankas veselo indivīdu paraugi. DNS tika ekstrahēts no perifērajām asinīm, izmantojot *QiagenQIAamp* DNS kitu reaģentus, kā tas paredzēts ražotāja protokolā (*QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook*). DNS kvalitāte un kvantitāte tika pārbaudīta, izmantojot *Qubit® fluorometer (Invitrogen USA)*. HLA genotipēšana pacientu un veselo donoru grupā tika veikta, izmantojot multipraimeru reālā laika polimerāžu ķēžu reakcijas metodi (RT-PCR).

Pacientiem un kontroles grupai tika genotipētas šādas alēles: HLA-DRB1*01:01 līdz 18:01, DQA1*01:01, 01:02, 01:03, 04:01, 06:01 un DQB1*02:01–02:02, *03:01–03:05, *04:01–04:02, *05:01–05:04 un *06:01–06:08. Gēnu tipēšana tika veikta ar zemas izšķirtspējas polimerāzes ķēdes reakciju (angļu val. *low resolution Real-time PCR, qualitative analysis, melting curve analysis*), lietojot sekvences specifiskos praimerus atbilstoši ražotāja noteiktajai metodikai, kas ļauj identificēt galvenos HLA-DR un HLA-DQ lokusu alēļu tipus.

HLA-DRB1*, HLA-DQA1* un HLA-DQB1* gēnu amplifikācija tiek veikta 103 ciklos ar *DTLite* – termocikleros (*DNA-Technology*), kas ļauj uzturēt noteiktu temperatūras režīmu. Sākumā temperatūras ietekmē (aptuveni 94 °C) notiek dubultķēžu DNS denaturācija un vienķēžu DNS veidošanās. Tad temperatūra tiek samazināta vidēji līdz 64 °C, un notiek hibridizācija: testsistēmā atrodas vairāki alēļu paraugi jeb praimeri, kuri piesaistās

komplementāriem meklējamiem DNS iecirkņiem uz vienķēžu DNS. Tālāk temperatūra tiek paaugstināta vidēji līdz 80 °C. Šajā posmā tiek pievienota DNS-polimerāze (Taq-polimerāze) un nukleotīdi, kuri pagarina DNS fragmentu ar komplementāru praimeru (notiek elongācija) un sintezē tai otru komplementāro DNS ķēdi. Rezultātā no viena DNS fragmenta ar konkrētu gēnu tiek veidota otra kopija, pēc kā abas kļūst par matricēm nākamajos amplifikācijas ciklos. Meklējamā gēna kopiju skaits pieaug ģeometriskā progresijā, kas tiek fiksēts ar aparāta palīdzību. Rezultāti tiek nolasīti automātiski uz datora ekrāna gan amplifikācijas programmas izpildes laikā, gan pēc izpildes.

2.7. TML artrīta piecu soļu skrīnings

No 91 pētījuma pacienta daļai – 64 pacientiem – objektīvā izmeklēšana tika veikta, izmantojot TML artrīta piecu soļu skrīningu, kas mutiski kā konferences darba grupas rezultāts tika prezentēts 2011. gada TML artrītam veltītā multidisciplinārā konferencē Ķīlē, publicēts 2014. gadā (Koos *et al.*, 2014). Ņemot vērā, ka mūsu pētījums ir no 2010. gada, bet minētais skrīnings publicēts tikai 2014. gadā, tas nav veikts visiem pētījuma pacientiem.

TML artrīta skrīnings (5 soļi):

- 1) TML palpācija – sāpīga vai nesāpīga (palpācijas laikā mute aizvērta un relaksēta);
- 2) *musculus masseter* palpācija – sāpīga vai nesāpīga (palpācijas laikā mute aizvērta un relaksēta);
- 3) *musculus temporalis* palpācija – sāpīga vai nesāpīga (palpācijas laikā mute aizvērta un relaksēta);
- 4) mutes atvērums (starp priekšzobiem; pacients pats atver muti, cik plati spēj):

- a) līdz 10 gadu vecumam ≤ 35 mm vai normāls;
 - b) pēc 10 gadu vecuma ≤ 40 mm vai normāls;
 - c) atkārtotas vizītes gadījumā – vai mutes atvērums samazinājies par 7 mm vai vairāk;
- 5) maksimāla mutes atvēruma gadījumā – apakšžokļa deviācija ir vairāk par 2 mm vai norma.

2.8. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze visā pacientu grupā, kā arī salīdzinot MRI(+) grupu un MRI(−) grupu, tika veikta, izmantojot *IBM SPSS 22.0* programmu. Faktoru izplatību grupās noteica, izmantojot biežuma tabulas. Izplatības biežuma atšķirību statistisko ticamību noteica, izmantojot Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) testu vai Fišera eksakto testu. Par statistiskās ticamības līmeni tika izvēlēta p vērtība $< 0,05$.

Alēļu DRB1, DQB1 un DQA1 biežums grupās tika salīdzināts ar Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) kritērija palīdzību. Izmantojot *EPI INFO* programmas 6. versiju, tika aprēķināta P vērtība, kas $< 0,05$, OR ar 95% konfidences intervālu un Fišera korekciju mazām grupām (*Harbage, Dean, 1999*). Izredžu attiecības tika aprēķinātas, izmantojot Kokrana–Mantela–Hencela procedūru. CRP un ERĀ salīdzinājumam tikai lietots neparametriskais Manna–Vitnija U kritērijs.

TML MRI pozitīvas atrades saistība ar dažādiem demogrāfiskiem, klīniskiem, laboratoriskiem faktoriem tika noteikta, izmantojot loģistiskās regresijas modeļus.

3. REZULTĀTI

3.1. Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji

No 91 pētījuma pacienta 64 (70%) bija meitenes, 27 (30%) zēni. Vidējais pacientu vecums MRI veikšanas brīdī bija 13,6 gadi (SN = 3,1 gads) (6–17,9 gadi).

Sadalījums pa JIA tipiem bija šāds: 56 pacientiem (61%) – seronegatīvs poliartrīts, 6 (7%) – seropozitīvs poliartrīts, 2 (2%) – persistējošs oligoartrīts, 8 (9%) – progresējošs oligoartrīts, 14 (16%) – artrīts ar entezītu, 3 (3%) – nediferencēts artrīts, 2 (2%) – sistēmisks artrīts. Nebija neviena pacienta ar psoriātisku artrītu, bet 4 (4,4%) pacientiem tika konstatēts uveīts.

Slimību raksturojošie klīniskie rādītāji bija šādi: vidējais slimības ilgums – 3 gadi (SN = 2,4 gadi) (0,2–11 gadi), laiks no diagnozes noteikšanas – 1,8 gadi (SN = 2,2 gadi) (0–10 gadi). Vidējais Bērnu veselības novērtējuma aptaujas lapas rezultāts (*CHAQ*) kopējā JIA slimnieku grupā bija 0,67 (SN = 1,04) (0–8), vidējais sāpju vērtējums vizuālo analoģu skalā – 4 (SN = 2) (0–8), pacientu vidējais vērtējums par vispārējo labklājību – 4 (SN = 2) (0–10), savukārt vidējais ārsta novērtējums par slimības aktivitāti – 5 (SN = 5) (0–10). Vidējais locītavu rīta stīvums minūtēs bija 19,7 (SN = 45,1) (0–360 minūtes). Vidējais aktīvo locītavu skaits, ņemot vērā arī tās locītavas, kurās sinovīts apstiprināts ar ultrasonogrāfijas metodi vai MRI, bija 7 (SN = 5) (0–22).

No slimību raksturojošiem laboratoriskiem rādītājiem pozitīvas ANA bija 24 (27,6%) pacientiem, savukārt pozitīvs RF tika konstatēts 6 (6,7%) pacientiem. HLA B27 antigēns bija pozitīvs 18 (19,8%) pacientiem. Savukārt no iekaisuma rādītājiem, kas raksturo slimības aktivitāti, vidējais CRO bija 5,5 (SN = 25,08) mg/L (0–180 mg/L), bet EGĀ 10,5 (SN = 18,62) mm/h (0–120 mm/h).

Slimību raksturojošie rādītāji kopējā pacientu grupā redzami 3.1. tabulā.

Slimību raksturojošie rādītāji kopējā pacientu grupā

Rādītājs	Pacientu skaits, n	Vidējais	SN	Min.	Maks.
Slimības ilgums, gadi	91	3,0	2,4	0,2	11
Laiks no diagnozes noteikšanas, gadi	91	1,8	2,2	0	10
Aktīvo locītavu skaits, n	91	7	5	0	22
CHAQ	64	0,67	1,04	0	8
VAS – sāpes	65	4	2	0	8
VAS – vispārējā labklājība	65	4	2	0	10
VAS – ārstu vērtējums	66	5	5	0	10
Rīta stīvums locītavās, minūtes	89	19,7	45,1	0	360
CRO, mg/L	90	5,5	25,08	0	180
EGĀ, mm/h	91	10,5	18,62	0	120

SN = standartnovirze, Min. = minimālā vērtība, Maks. = maksimālā vērtība.

3.2. TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori**3.2.1. Demogrāfiskie, slimību raksturojošie klīniskie un laboratoriskie rādītāji**

Lai noskaidrotu TML artrīta attīstību ietekmējošos faktoros, atkarībā no MRI rezultāta 91 JIA slimnieki tika dalīti MRI(+) grupā (n = 72) un MRI(–) grupā (n = 19). Statistiski nozīmīga bija tikai CRP vērtības atšķirība abās grupās: MRI(+) grupā – pacientiem ar apstiprinātu TML artrītu – vidējā vērtība bija 6,8 (28) mg/L un MRI negatīvajā grupā – 0,3 (0,4) mg/L, $p = 0,0078$ (3.2. tabula).

TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori MRI(+), MRI(-) un kopējā JIA slimnieku grupā

Faktori	MRI(+) grupa (n = 72)	MRI(-) grupa (n = 19)	Kopējā grupa (n = 91)
Demogrāfiskie rādītāji			
Dzimums:			
Meitenes, n (%)	55 (76,4)	9 (47,4)	64 (70,3)
Zēni, n (%)	17 (23,6)	10 (52,6)	27 (29,7)
P vērtība	0,014		
Vecums MRI veikšans brīdī, gadi, vidējais rād. (SN)	13,8 (3,02)	12,6 (3,24)	13,6 (3,1)
P vērtība	NS		
Slimību raksturojošie rādītāji			
Slimības ilgums, gadi, vidējais rād. (SN)	2,9 (2,5)	3,3 (2,0)	3,0 (2,3)
P vērtība	NS		
Laiks no diagnozes noteikšanas, gadi, vidējais rād. (SN)	1,6 (2,2)	2,2 (2,0)	1,9 (2,1)
P vērtība	NS		
Aktīvo locītavu skaits*, vidējais (SN)	7 (5)	7 (6)	7 (5)
P vērtība	NS		
CHAQ, vidējais (SN)	0,76 (1,13) n = 52	0,45 (0,47) n = 12	0,67 (1,04) n = 64
P vērtība	NS		
VAS – sāpes, vidējais (SN)	4 (2) n = 53	3 (2) n = 12	4 (2) n = 65
P vērtība	NS		
VAS – vispārējā labklājība, vidējais (SN)	4 (2) n = 53	3 (2) n = 12	4 (2) n = 65
P vērtība	NS		
VAS – ārsta vērtējums, vidējais (SN)	5 (8) n = 54	3 (1) n = 12	5 (5) n = 66
P vērtība	NS		
Rīta stīvums, minūtes, vidējais (SN)	21,9 (45,0) n = 70	11,8 (16,8) n = 19	19,7 (45,1) n = 89
P vērtība	NS		

3.2. tabulas turpinājums

Faktori	MRI(+) grupa (n = 72)	MRI(-) grupa (n = 19)	Kopējā grupa (n = 91)
Laboratoriskie rādītāji			
EGĀ, mm/h, vidējais (SN)	11,8 (20,6)	5,5 (5,5)	10,5 (18,6)
P vērtība	NS		
CRO, mg/L, vidējais (SN)	6,8 (28)	0,3 (0,4)	5,5 (25)
P vērtība	0,0078		
ANA pozitīvi, n (%)	19 (26,4)	5 (26,3)	24 (27,6)
P vērtība	NS		
RF pozitīvi, n (%)	6 (8,3)	0 (0)	6 (6,6)
P vērtība	NS		
HLA B27 pozitīvi, n (%)	15(20,8)	3(16)	18 (19,8)
P vērtība	NS		

* Aktīvo locītavu skaits – locītavas ar pietūkumu, kas nav saistīts ar kaulu hipertrofiju, vai kustību ierobežojums un sāpes kustību vai palpācijas laikā. Šajā pētījumā par aktīvām tika uzskatītas arī locītavas, kurās konstatēts sinovīts ar USG vai MRI metodi arī tajos gadījumos, kad locītava nav aktīva pēc iepriekš minētās definīcijas. NS (*non significant*) – nav statistiski ticams.

3.2.2. TML artrīta attīstību ietekmējošās HLA II klases riska un protektīvās alēles

HLA II klases alēļu DRB1, DQA1, DQB1 polimorfisms tika analizēts MRI(+) un kontroles grupā, MRI(-) un kontroles grupā, kā arī savstarpēji MRI(+) un MRI(-) grupā. MRI(+) grupā biežāk nekā veselo indivīdu kontroles grupā tika konstatētas šādas alēles: DRB1*07:01 (OR = 7,9, p = 0,001), DRB1*11:01 (OR = 2,14, p = 0,035), DRB1*13:01 (OR = 2,27, p = 0,022), DRB1*15:01 (OR = 2,65, p = 0,003) un DQB1*05:01 (OR = 1,87, p = 0,042) (3.3. tabula).

**HLA II klases alēles, kas JIA slimnieku MRI(+) grupā
sastopamas biežāk nekā veselo indivīdu kontroles grupā**

HLA II klases alēles	MRI(+) grupa (n = 72)		Kontroles grupa (n = 100)		χ^2	p	OR	OR 95% CI	P
	Alēļu skaits (n = 144)		Alēļu skaits (n = 200)						
	Abs.	Rel.	Abs.	Rel.					
DRB1 *07:01	20	0,14	4	0,02	18,23	0,001	7,90	2,64– 23,67	0,001
DRB1 *11:01	20	0,14	14	0,07	4,46	0,035	2,14	1,04– 4,40	0,038
DRB1 *13:01	21	0,15	14	0,07	5,27	0,022	2,27	1,11– 4,63	0,024
DRB1 *15:01	27	0,19	16	0,08	8,85	0,003	2,65	1,37– 5,14	0,004
DQB1 *05:01	27	0,19	22	0,11	4,12	0,042	1,87	1,02– 3,43	0,045

P < 0,05. Abs. – absolūtais biežums. Rel. – relatīvais biežums. χ^2 – hī kvadrāta kritērijs.
OR – izredžu attiecība. CI – ticamības intervāls.

Alēles DRB1*07:01, DRB1*13:01, DRB1*15:01 ir saistītas ar TML artrīta attīstības risku. Alēles DRB1*11:01 un DQB1*05:01 biežāk nekā kontroles grupā tika atrastas JIA slimnieku MRI(–) grupā, tādēļ norāda uz risku saslimt ar JIA, bet nav uzskatāmas par riska alēlēm temporomandibulāro locītavu artrīta attīstībai (3.4. tabula). Arī alēle DRB1*12:01 biežāk nekā veseliem indivīdiem ir sastopama MRI(–) grupā (OR = 2,7, p = 0,029).

**HLA II klases alēles, kas salīdzinājumā ar kontroles grupu
biežāk ir sastopamas JIA slimnieku MRI(-) grupā**

HLA II klases alēles	MRI (–) grupa (n = 19)		Kontroles grupa (n = 100)		χ^2	p	OR	OR 95% CI	P
	Alēļu skaits (n = 38)		Alēļu skaits (n = 200)						
	Abs.	Rel.	Abs.	Rel.					
DRB1* 11:01	7	0,18	14	0,07	5,18	0,023	3,00	1,12–8,02	0,029
DRB1* 12:01	8	0,21	18	0,09	4,77	0,029	2,70	1,08–6,75	0,034
DQB1 *05:01	9	0,24	22	0,11	4,54	0,033	2,51	1,05–5,99	0,038

P < 0,05. Abs.– absolūtais biežums. Rel. – relatīvais biežums. χ^2 – hī kvadrāta kritērijs.
OR – izredžu attiecība. CI – ticamības intervāls.

Alēles, kuras, iespējams, saistītas ar mazāku TML artrīta attīstības risku, biežāk bija sastopamas veselo indivīdu grupā nekā JIA slimnieku MRI pozitīvajā grupā – DRB1*08:01 (OR = 0,05, p = 0,003), DRB1*16:01 (OR = 0,18, p = 0,001), DRB1*17:01 (OR = 0,23, p = 0,004) un DQB1*06:01 (OR = 0,12, p = 0,017) (3.5. tabula).

**HLA II klases alēles, kas JIA slimnieku MRI(+) grupā bija sastopamas
retāk nekā veselo indivīdu kontroles grupā**

HLA II klases alēles	MRI pozitīvā grupa (n = 72)		Kontroles grupa (n = 100)		χ^2	p	O R	OR 95% CI	P
	Alēļu skaits (n = 144)		Alēļu skaits (n = 200)						
	Abs.	Rel.	Abs.	Rel.					
DRB1* 08:01	0	0,00	12	0,06	8,95	0,003	0,05	0,01–0,89	0,041
DRB1* 16:01	4	0,03	28	0,14	12,50	0,001	0,18	0,06–0,51	0,001
DRB1* 17:01	4	0,03	22	0,11	8,10	0,004	0,23	0,08–0,69	0,009
DQB1* 06:01	1	0,01	11	0,06	5,74	0,017	0,12	0,02–0,94	0,044

$p < 0,05$. $P < 0,05$. Abs. – absolūtais biežums. Rel. – relatīvais biežums. χ^2 – hī kvadrāta kritērijs. OR – izredžu attiecība. CI – ticamības intervāls.

Salīdzinot MRI(+) grupu ar MRI(–) grupu, netika konstatēta neviena riska alēle, viena no alēlēm bija retāk sastopama pacientiem ar TML artrītu un, iespējams, ar protektīvu nozīmi – DRB1*12:01 ($p = 0,000$, OR = 0,14, 95% CI = 0,40–0,44).

No MRI(+) grupas tika izveidotas divas apakšgrupas – viena grupa ar hroniskām izmaiņām TML ($n = 50$) un otra grupa, kurā šādu izmaiņu nebija ($n = 22$). Pacientiem ar hroniskām izmaiņām netika atrasta neviena riska alēle, bet tika konstatēts, ka alēles DQA1*05:01 (OR = 0,42, $p = 0,042$) un DQB1*03:01 (OR = 0,40, $p = 0,023$), iespējams, ir saistītas ar mazāku kaulu strukturālo bojājumu attīstības risku TML (3.6. tabula). Alēle DRB1*11:01, kas iepriekš norādīta kā riska alēle saslimstībai ar JIA kopumā, šajās grupās ir, iespējams, ar protektīvu nozīmi attiecībā pret hronisku izmaiņu attīstību TML (OR = 0,38, $p = 0,042$). Pacientu grupās ar un bez hroniskām artrīta pazīmēm

slimības ilgums nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs – attiecīgi 1,49 (SN=2,10) un 2,00 (SN=2,49) ($p = 0,159$).

3.6. tabula

HLA II klases alēļu sastopamība JIA MRI(+) grupā (n = 72) pacientiem ar hroniskām izmaiņām MRI un bez hroniska iekaisuma pazīmēm

HLA II klases alēles	Pacienti ar hroniskām izmaiņām TML (n = 50)		Pacienti bez hroniskām izmaiņām TML (n = 22)		χ^2	p	OR	OR 95% CI	p
	Alēļu skaits (n = 124)		Alēļu skaits (n = 20)						
	Abs.	Rel.	Abs.	Rel.					
DRB1* 11:01	10	0,10	10	0,23	4,14	0,042	0,38	0,14–0,99	0,047
DQA1* 05:01	15	0,15	13	0,30	4,13	0,042	0,42	0,18–0,98	0,046
DQB1* 03:01	17	0,17	15	0,34	5,16	0,023	0,40	0,18–0,89	0,026

$P < 0,05$. $P < 0,05$. Abs. – absolūtais biežums. Rel. – relatīvais biežums. χ^2 – hī kvadrāta kritērijs. OR – izredžu attiecība. CI – ticamības intervāls.

3.3. Subjektīvie un objektīvie klīniskie TML artrīta simptomi un to saistība ar MRI atradi

No 91 JIA slimnieku grupas subjektīvi un/vai objektīvi simptomi saistībā ar TML rajonu tika konstatēti 79 pacientiem. Par vienu pacientu nebija informācijas par viņa subjektīvajām sūdzībām un par vienu pacientu trūka informācijas gan par viņa subjektīvajām sūdzībām, gan arī par objektīvās izmeklēšanas rezultātiem.

Subjektīvas sūdzības bija 70 pacientiem. No subjektīvajām sūdzībām tika vērtētas biežākās literatūrā aprakstītās sūdzības, kas var būt saistītas ar TML artrītu. Parasti pacienti sūdzējās par sāpēm ēdot, dziedot, retāk arī runājot: par kreisās puses locītavu sāpīgumu sūdzējās 54 (60%) pacienti, par

labās pusēs – 50 (56%) pacienti. Krakšķēšana TML rajonā bija otrā sastopamākā pazīme: kreisajā pusē tā bija 19 (21%), labajā – 20 (22%) pacientiem. Sūdzības par galvassāpēm bija 19 (21%) pacientiem. Par ierobežotu mutes atvērumu sūdzējās 7 (7%) pacienti. Citi simptomi – klikšķēšana, TML ieķēršanās sajūta, sāpes un skaņas ausīs – tika konstatēti salīdzinoši reti. No ļoti retajiem simptomiem vienai pacientei tika konstatēts greizais kakls.

Visbiežāk tika konstatēti 2 un 3 subjektīvie simptomi – attiecīgi 27 un 18 pacientiem (37% un 25% no tiem, kuriem bija subjektīvās sūdzības). Savukārt 7 un 8 simptomi tika konstatēti abos gadījumos tikai vienam pacientam.

Objektīvie simptomi tika atrasti 74 pacientiem. No kopējās pacientu grupas 16 pacientiem objektīvie simptomi netika atrasti, un 11 no tiem nebija arī subjektīvu simptomu – šie pacienti veido asimptomātisko pacientu grupu, kas tika mērķtiecīgi atlasīta. Par vienu pacientu nebija objektīvās izmeklēšanas datu.

No objektīvajiem simptomiem visbiežāk tika konstatētas sāpes, palpējot TML: 59 (65%) pacientiem kreisajā pusē, 43 (47%) pacientiem labajā pusē. Salīdzinoši retāk sāpes palpatori tika konstatētas košanas muskuļa apvidū – 22 (24%) pacientiem kreisajā pusē, 14 (15%) pacientiem labajā; savukārt sāpes, palpējot deniņu muskuli, bija pavisam reti – kreisajā pusē 6 (6%), labajā pusē 5 (5%) pacientiem. Apakšžokļa deviācija no viduslīnijas vairāk par 2 mm pa kreisi tika novērota 3 (3%), pa labi – 5 (5%) pacientiem. Ierobežots mutes atvērums (< 4 cm pēc 10 gadu vecuma un < 3 cm līdz 10 gadiem) bija tikai 17 (18%) pacientiem. Vizuāla apakšžokļa asimetrija bija vērojama 14 (15%) pacientiem, savukārt mikrognātijā 4 (4%) un retrognātijā 2 (2%) pacientiem. Krepitācija, atverot muti, bija 1 (1%) pacientam, bet krakšķēšana – 4 (4%) pacientiem.

Subjektīvo simptomu skaits konkrētam pacientam vairumā gadījumu nesakrita ar objektīvo simptomu skaitu ($p = 0,001$). No tiem pacientiem, kuriem bija divas subjektīvas sūdzības, 13 (48%) pacientiem tika atrasti arī divi objektīvi simptomi; 7 (39%) pacientiem, kuriem bija trīs subjektīvas sūdzības, atrada divas objektīvas, bet 5 (18%) pacientiem ar divām subjektīvām sūdzībām bija trīs objektīvas. Lielākajai daļai pacientu ($n = 66$, 74%) bija līdz četrām objektīvām un/vai subjektīvām pazīmēm. Bija tikai viens patients ar astoņām subjektīvām un astoņām objektīvām pazīmēm.

No 91 pacientu grupas piecu soļu TML artrīta skrīnings tika veikts 64 (70%) pacientiem. Atrasto pazīmju skaits tika salīdzināts ar to pacientu datiem, kuriem tas netika veikts. Vairāk klīnisko pazīmju tika atklāts, veicot skrīningu; piemēram, piecas un astoņas klīniskās pazīmes tika atrastas, tikai izmeklējot TML ar skrīninga palīdzību ($p = 0,017$).

Vidējais subjektīvo sūdzību skaits MRI(+) grupā bija 2,3 (SN = 1,9), savukārt MRI(-) grupā – 1,9 (SN = 1,1), $p = 0,327$. Objektīvo pazīmju skaits MRI(+) grupā bija vidēji 2,3 (SN = 1,74), MRI(-) grupā – 2 (SN = 1,12), $p = 0,535$.

Saistību starp pozitīvu MRI atradi un demogrāfiskajiem, klīniskajiem, laboratoriskajiem faktoriem noteica, izmantojot loģistiskās regresijas modeli, kurā MRI atrade ir atkarīgais faktors, bet neatkarīgie mainīgie lielumi bija dzimums, vecums, CRP, EGĀ, ANA, uveīts, kā arī subjektīvo un objektīvo simptomu skaits. Loģistiskās regresijas modelī objektīvo simptomu skaits statistiski ticami prognozēja pozitīvu MRI atradi ($p = 0,017$; 95%TI = 1,16–4,73). Objektīvo simptomu skaitam pieaugot par vienu simptomu, varbūtība, ka MRI atrade būs pozitīva, bija 2,3.

No kopējās pacientu grupas 19 pacientiem MRI nebija aktīva iekaisuma pazīmju, un 8 nebija ne subjektīvu, ne objektīvu simptomu, tomēr 11 (57%) no viņiem tika konstatēti kaut kāda veida subjektīvi vai objektīvi simptomi.

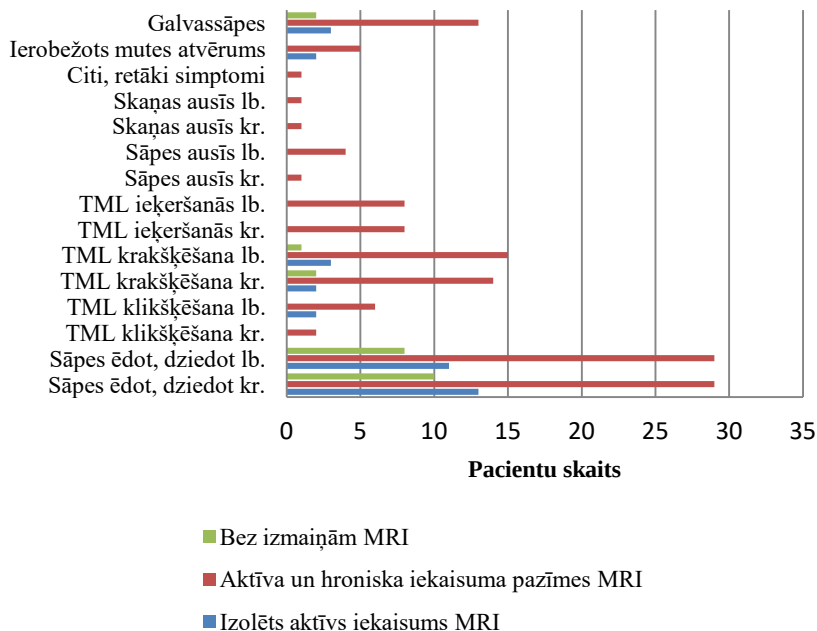
Subjektīvie un objektīvie simptomi tika analizēti atkarībā no MRI atrades, kas tika sadalīta četrās grupās:

- 1) pacienti ar aktīvām iekaisuma pazīmēm;
- 2) pacienti ar aktīvu un hronisku pazīmju kombināciju;
- 3) pacienti ar izolētām hroniskām pazīmēm;
- 4) pacienti bez izmaiņām MRI.

MRI atrade JIA slimnieku ($n = 91$) grupā bija šāda: 26 (29%) pacientiem tika konstatētas tikai aktīva iekaisuma pazīmes (tostarp arī viegla sinoviāla kontrastēšanās), lielākajai daļai – 49 (54%) pacientiem – bija aktīvu un hronisku pazīmju kombinācija, vienam (1%) pacientam bija izolētas hroniska iekaisuma pazīmes, 14 (16%) pacientiem netika konstatēta neviena no artrīta pazīmēm (arī ne viegla sinoviāla kontrastēšanās). Tā kā bija tikai viens pacients ar izolētām hroniskām izmaiņām, dati par šo grupu nav statistiski ticami un tālāk netika analizēti.

Vērtējot subjektīvo un objektīvo simptomu skaitu iepriekš minētajās grupās (izņemot izolētu hroniska iekaisuma grupu ar vienu pacientu), tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības: vairāk subjektīvo un objektīvo sūdzību bija grupā ar aktīvu un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju. Vidējais subjektīvo sūdzību skaits grupā ar aktīva iekaisuma pazīmēm bija 1,38 (SN = 1,30), grupā ar aktīvu un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju – 2,65 (SN = 1,90), bet grupā bez jebkādam MRI pazīmēm – 1,77 (SN = 1,24), $p = 0,020$. Objektīvās sūdzības grupā ar aktīva iekaisuma pazīmēm bija 1,46 (SN = 1,36), grupā ar aktīvu un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju – 2,63 (SN = 1,69), grupā bez izmaiņām MRI – 1,85 (SN = 1,34), $p = 0,012$.

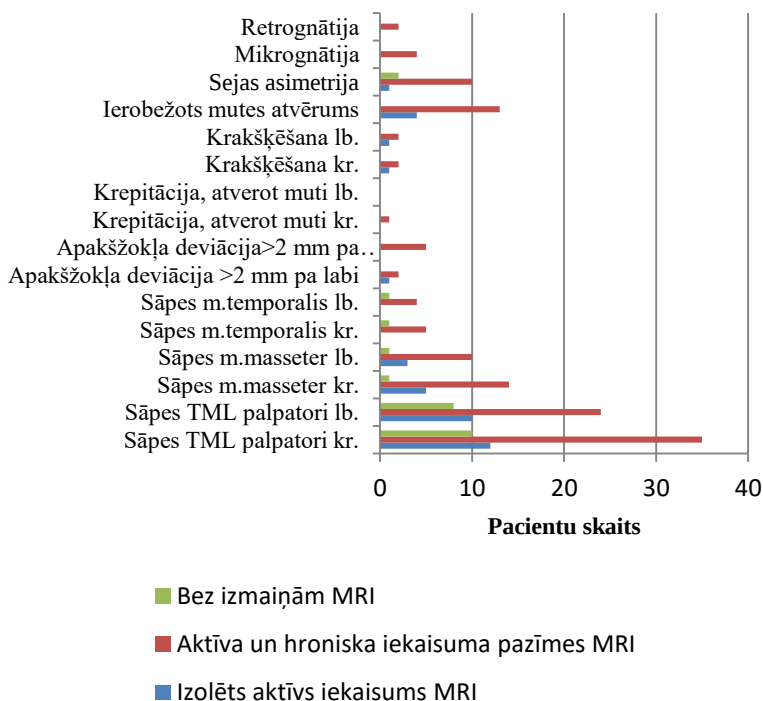
Statistiski ticami atšķīrās tikai iekšējās sajūtas TML ($p = 0,038$) – pacientiem ar aktīvu un hroniska iekaisuma pazīmēm MRI (sk. 3.1. attēlu).



3.1.attēls. Subjektīvi simptomi pacientu grupās ar aktīva iekaisuma pazīmēm TML MRI, aktīva un hroniska iekaisuma pazīmēm un bez jebkādam izmaiņām MRI (kr. – kreisajā pusē, lb. – labajā pusē)

No objektīvajiem simptomiem biežāk tika konstatētas sāpes, palpējot TML: aktīva un hroniska iekaisuma pacientu grupā – 35 (75%) pacientiem kreisajā un 24 (49%) pacientiem labajā pusē, izolēta aktīva iekaisuma pacientu grupā – 12 (46%) pacientiem kreisajā un 10 (38%) pacientiem labajā pusē, savukārt grupā bez iekaisuma pazīmēm – 10 (77%) pacientiem kreisajā un 8 pacientiem (61%) labajā pusē. Otra biežākā objektīvā atrade bija sāpes *m. masseter* apvidū palpatori: aktīva un hroniska iekaisuma grupā – 14 (29%) pacientiem kreisajā un 10 (20%) labajā pusē; aktīva iekaisuma grupā – 5 (19%) kreisajā un 3 (11%) labajā pusē; grupā bez iekaisuma pazīmēm – pa 1 (8%) pacientam abās TML pusēs.

Pārējie simptomi tika atrasti salīdzinoši retāk, daži no tiem tikai abās grupās ar patoloģiskām MRI izmaiņām: ierobežots mutes atvērums bija 13 (27%) pacientiem kombinētā iekaisuma grupā un 4 (15%) pacientiem aktīva iekaisuma grupā; apakšžokļa deviācija no viduslīnijas > 2 mm kreisajā pusē bija 2% pacientu abās grupās, labajā pusē – 5 (10%) pacientiem kombinētā iekaisuma grupā. Tikai kombinētā iekaisuma pacientu grupā bija mikrognātija – 4 (8%) pacientiem, retrognātija bija 2 (4%) pacientiem, un tikai vienam pacientam bija krepitācija, atverot muti. Statistiski ticamas atšķirības grupās attiecībā uz objektīviem simptomiem atkarībā no MRI rezultāta netika atrastas (sk. 3.2. attēlu).



3.2. attēls. Objektīvie simptomi TML pacientu grupā ar aktīva iekaisuma pazīmēm MRI, ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmēm un grupā bez jebkādam izmaiņām MRI (kr. – kreisajā pusē, lb. – labajā pusē)

4.4. MRI TML atrade kopējā pacientu grupā, simptomātiskiem un asimptomātiskiem pacientiem

MRI rezultātus aprakstīja divi radiologi; tika aprēķināts kappas koeficients (k), lai novērtētu viedokļu sakritību. Pārsvārā viedokļu sakritība bija laba, par ko liecina $k = 0,60-0,80$. Atsevišķos gadījumos viedokļu sakritība bija mērena piemēram, izvērtējot sinovīta aktivitātes pakāpi skalā no 0 līdz 3 ($k = 0,33$), kas neietekmēja pacientu dalījumu grupās. Mērena sakritība tika konstatēta gadījumos, kad pazīme ir reti sastopama, piemēram, pannus tika atrasts tikai 5 pacientiem ($k = 0,32$). Laba viedokļu sakritība bija kondiļu galviņas izvērtēšanas gadījumā, bet vidēja – citu hronisko pazīmju izvērtēšanā ($k 0,40-0,60$).

Kā minēts iepriekš, no 91 JIA slimnieku grupas 26 pacientiem tika konstatētas tikai aktīva iekaisuma pazīmes, savukārt 14 pacientiem netika atrastas nekādas izmaiņas MRI. Ņemot vērā literatūras datus par iespējamiem normas variantiem, pacienti ar izolētu vieglu sinoviālu kontrastēšanos, kā arī simetriski saplacinātām kondiļu galviņām tika iekļauti MRI(-) grupā. Rezultātā MRI pozitīvajā grupā bija 72, bet MRI negatīvajā grupā – 19 pacienti.

Lielākoties – 21 (23%) pacientam – MRI tika aprakstītas četras pazīmes, 15 (17%) bērniem nebija nevienas pazīmes, 11 (12%) bērniem bija divas un 11 (12%) bērniem – sešas pazīmes. Tikai trijiem JIA pacientiem tika atrasti 10 un vairāk artrīta radioloģiskie simptomi.

Detalizēti analizējot aktīvā iekaisuma pazīmes kreisajā un labajā TML pusē, MRI kondiļu galviņas tūska tika konstatēta 25 (27%) pacientiem kreisajā un 17 (18%) – labajā pusē; izsvīdums locītavas somiņā bija 41 (45%) pacientam kreisajā, 30 (32%) – labajā pusē. Sinoviāla kontrastēšanās kreisajā locītavā tika atrasta 68 (73%) pacientiem, bet labajā – 61 (66%), tomēr vidēja

vai izteikta sinoviālā kontrastēšanās kreisajā pusē bija tikai 36 (38%) pacientiem, bet labajā pusē – 25 (27%). Pannus kreisajā pusē tika konstatēts 5 (5%), savukārt labajā pusē – vienam (1%) pacientam.

Hroniskās iekaisuma pazīmes MRI bija šādas: kondiļu galviņas deformācija kreisajā pusē 42 (46%), labajā – 30 (33%) pacientiem; locītavu bedrītes saplacinājums kreisajā pusē 9 (10%), labajā – 10 (11%) pacientiem. Osteofīti kreisajā locītavā tika atrasti 5 (5%), labajā – 7 (7%) pacientiem; erozijas kreisajā pusē bija 21 (23%), labajā – 9 (10%) pacientiem.

JIA slimnieku grupā tika iekļauti 11 pacienti, kuriem netika konstatēti ne subjektīvi, ne objektīvi TML artrīta simptomi (asimptomātiski pacienti). Pārliecinošas artrīta pazīmes tika atrastas tikai 3 (27%) asimptomātiskajiem pacientiem.

Analizējot MRI atradi simptomātiskiem JIA slimniekiem ($n = 80$), vairumam no viņiem – 48 (60%) pacientiem – tika atrasta aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombinācija, 20 (25%) pacientiem bija izolētas aktīva iekaisuma pazīmes, vienam (1%) pacientam – izolētas hroniska iekaisuma pazīmes, bet 11 (14%) pacientiem MRI patoloģija netika atrasta, kaut gan viņiem bija vai nu subjektīvi, vai objektīvi simptomi.

Asimptomātisko un simptomātisko pacientu MRI atrades atšķirības, dalot grupās atkarībā no aktīva un hroniska iekaisuma pazīmēm un to kombinācijas, bija statistiski ticamas, $p = 0,003$. Kopumā simptomātisko pacientu grupā bija vairāk – 48 (61%) – pacientu ar aktīva un kombinēta iekaisuma pazīmēm MRI, salīdzinot ar asimptomātisko pacientu grupu, kurā bija tikai viens (9%) šāds pacients. Salīdzinoši vairāk bija pacientu ar aktīva iekaisuma pazīmēm MRI – attiecīgi simptomātisko pacientu grupā 30 (24%), bet asimptomātisko pacientu grupā – 2 (18%).

4. DISKUSIJA

Pētāmā grupa bija 91 JIA slimnieks ar 2010.–2015. gadā veiktu TML MRI ar kontrastvielu. Atlasē netika ņemts vērā pacientu vecums, slimības ilgums un JIA tips. Arī līdzšinējos pētījumos par JIA un TML artrītu lielākoties iekļauti pacienti ar dažādu slimības ilgumu (*Müller et al.*, 2009; *Weiss et al.*, 2008), tomēr ir arī pētījumi, kuros pacientiem TML MRI veikts jau diagnozes noteikšanas brīdī neatkarīgi no sūdzībām vai objektīvās atrades (*Cannizaro et al.*, 2011). Lielākajai daļai (98%) pacientu bija poliartikulāra slimības norise, pārsvarā seronegatīvs poliartrīts (60%). Mūsu pētījuma grupa atspoguļo to pētījumu rezultātus, kas liecina, ka lielāks TML iekaisuma un bojājuma attīstības risks ir pacientiem ar poliartikulāru slimības norisi (t. sk. ar progresējošu oligoartrītu, seronegatīvu poliartrītu) (*Cannizzaro et al.*, 2011; *Arvidsson et al.*, 2010).

Mūsu pētījumā divas reizes vairāk bija meiteņu, kas atbilst literatūrā aprakstītajiem JIA epidemioloģiskajiem datiem, savukārt vidējais vecums – 13,6 gadi – atbilst seronegatīva poliartrīta slimnieku vecuma grupai (*Cassidy et al.*, 2011). Ņemot vērā, ka vidējais aktīvo locītavu skaits bija 7,4, ārstā VAS bija 5 un pacienta VAS 4,4, bet iekaisuma rādītāji pārsvarā bija normas robežās; atbilstoši nacionālajām JIA vadlīnijām (Latvijas Pediātru reumatologu asociācija, 2016) pacientu grupas slimības aktivitāte vērtējama kā vidēja. Vidējais laiks no diagnozes noteikšanas brīža mūsu pacientiem bija 1,8 gadi, kas nozīmē, ka liela daļa šo pacientu MRI veikšanas brīdī saņēma vispārēju terapiju ar metotreksātu, daļa arī ar bioloģiskajiem slimību modificējošiem medikamentiem.

TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori tika analizēti, balstoties uz MRI kā zelta standartu TML artrīta diagnostikā, tādēļ 91 JIA slimnieki atkarībā no TML artrīta radioloģiskajām pazīmēm tika dalīti MRI(+) grupā (n = 72) un MRI(–) grupā (n = 19). Mūsu pētījumā no iespējamajiem TML

artrīta attīstību ietekmējošiem faktoriem vienīgās statistiski ticamās atšķirības bija CRP rezultātam, kas liecina, ka MRI(+) grupā vērojama augstāka slimības aktivitāte. Kaut arī nebija statistiski ticamu atšķirību, tomēr jāatzīmē tendence, ka MRI(+) grupā bija augstāka vidējā CHAQ vērtība, nedaudz augstāki pacienta / vecāku VAS un ārsta VAS vērtējumi, ilgāks rīta stīvums, lielāks EGĀ, kā arī visi RF pozitīvie pacienti bija MRI(+) grupā. Kopumā tas liecina par augstāku slimības aktivitāti, kas sakrīt ar citu pētījumu rezultātiem (*Argyropoulou et al.*, 2009; *Cannizaro et al.*, 2011; *Steenks et al.*, 2015). Stolls ar kolēģiem 2012. gadā publicējuši pētījumu ar salīdzinoši lielu kohortu – 187 JIA slimniekiem, kuriem laikā no 2007. līdz 2010. gadam veikts MRI (*Stoll et al.*, 2012). Tika noskaidrots, ka gandrīz pusei šo pacientu (43%) bija TML artrīta pazīmes MRI. Aktīvo locītavu skaits, kā arī citi slimību raksturojošie rādītāji nebija saistīti ar TML artrītu, kā tas novērojams arī mūsu pētījumā.

Dažos pētījumos secināts, ka HLA B27 antigēns, iespējams, ir saistīts ar mazāku TML artrīta attīstības risku, taču mūsu pētījumā atšķirības MRI(+) un MRI(-) grupā nav statistiski ticamas (*Pedersen et al.*, 2001; *Cannizzaro et al.*, 2011). Savukārt iepriekš pozitīvas ANA atzīmētas kā iespējama riska faktors (*Argyropoulou et al.*, 2009), kas mūsu pētījumā neapstiprinājās.

Kanizaro un kolēģi 2005.–2006. gadā pētīja visus slimniekus ar pirmreizēji diagnosticētu JIA neatkarīgi no sūdzībām (*Cannizzaro et al.*, 2011). Tika apsekoti 223 bērni, no kuriem 102 bija veikts TML MRI. Kā riska faktori tika noteikti progresējošs oligoartrīts, seronegatīvs poliartrīts, jaunāks vecums slimības sākumā, lielāks aktīvo locītavu skaits, artrīts augšējās ekstremitātēs, augstāks EGĀ nekā slimniekiem bez TML artrīta slimības sākumā. Mūsu pētījumā varam runāt tikai par tendenci, ka MRI(+) grupā bija nedaudz lielāks aktīvo locītavu skaits un augstāks EGĀ, taču šie rezultāti nebija statistiski ticami.

Mūsu pētījums apstiprināja hipotēzi, ka TML artrīta attīstību ietekmē ģenētiski faktori, šajā gadījumā HLA II klases alēles. Veicot HLA II klases

alēļu genotipēšanu un salīdzinot rezultātus MRI(+) un MRI(-) grupā, salīdzinot ar veselu indivīdu kontroles grupu, tika konstatēts, ka alēles DRB1*07:01, DRB1*13:01 un DRB1*15:01 ir saistītas ar augstāku TML artrīta attīstības risku, jo bija biežākas MRI(+) grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu, bet neparādījās kā riska alēles MRI(-) grupā. Alēles DRB1*11:01 un DQB1*05:01 mūsu pētījumā salīdzinoši biežāk bija sastopamas gan MRI(+), gan MRI(-) grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, kas, iespējams, liecina par šīm alēlēm kā riska alēlēm saslimstībai ar JIA kopumā. Šīs alēles parādījās arī vienā no plašākajiem (ar 802 JIA slimniekiem) JIA un HLA II klases alēļu pētījumiem šādā JIA riska haplotipā: DRB1*11:01/04:01-DQA1*05:01-DQB1*03:01, kas nebija saistīts ar noteiktu slimības tipu vai saslimšanas vecumu (*Hollenbach et al.*, 2010). Interesanti, ka alēles DRB1*11:01 (mūsu pētījumā riska alēle abās MRI grupās) un DRB1*13:01 (riskā alēle MRI(+) grupā) tikušas saistītas arī ar lielāku uveīta attīstības risku, ko mūsu pacientu grupā novēroja tikai četriem pacientiem (*Angeles-Han et al.*, 2015). Hinka pētnieku grupa analizēja 5043 JIA slimniekus, salīdzinot tos ar 14 390 kontroles grupas indivīdiem (*Hinks et al.*, 2017). Šajā pētījumā JIA grupā kā biežākā tika novērota DRB1*13:01 alēle, kas mums parādās kā TML artrīta riska alēle, savukārt DRB1*11:01 tika saistīta ar sistēmiska JIA risku (mūsu pētījumā kā riska alēle abās MRI grupās, salīdzinot ar kontroles grupu). TML artrīta riska alēle DRB1*13:01 tiek saistīta arī ar pieaugušo hroniskiem artrītiem – attiecīgi seronegatīvu un seropozitīvu reimatoīdo artrītu (*Helm-van Mil et al.*, 2005). Alēle DRB1*07:01 Apvienotās Karalistes pētnieku publikācijā tiek saistīta ar zemāku persistējoša oligoartrīta risku, savukārt mūsu pētījumā šī alēle salīdzinājumā ar kontroles grupu atklājas kā iespējama TML artrīta riska alēle. Mūsu pētījuma grupā pārsvarā bija pacienti ar seronegatīvu poliartrītu, bet nebija neviena pacienta ar persistējošu oligoartrītu, kas varētu izskaidrot to, ka mūsu pacientiem tā parādās kā riska alēle (*Thomson et al.*, 2002). Meksikas pētnieku grupa šo alēli retāk atrada tieši

pacientiem ar seropozitīvu poliartrītu (*Silva-Ramirez et al.*, 2010). Par trešo no TML riska alēlēm – DRB1*15:01 – līdzšinējos pētījumos ir liecības kā par protektīvu JIA (*Hersh, Prahalad*, 2015).

No riska alēlēm DRB1*12:01 biežāk bija sastopama MRI negatīvajā grupā, salīdzinot ar veselo indivīdu kontroles grupu, bet neparādījās kā riska alēle MRI(+) grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, kas liecina, ka šī alēle nepasargā no iespējas saslimt ar JIA, tomēr ir protektīva (aizsargājoša) attiecībā pret TML artrīta attīstību. Pētījumos par HLA II klases alēlēm un JIA šī alēle neparādās.

Ar iespējami protektīvu nozīmi mūsu pētījumā izrādījās alēles DRB1*08:01; DRB*16:01; DRB*17:01 un DQB1*06:01. No šīm alēlēm DRB1*08:01 Mureja un kolēģu pētījumā ir saistīta ar augstāku risku saslimt agrīnā vecumā (*Murrey et al.*, 1999). Mūsu pacientu vidējais vecums bija 13 gadi, tādēļ šādā aspektā minēto alēli analizēt nevaram. Par pārējām TML artrīta protektīvajām alēlēm līdzšinējos pētījumos nozīmīgu rezultātu nav. Analizējot MRI(+) un MRI(−) grupas klīniskos un laboratoriskos datus, jādomā, ka šīs alēles, iespējams, kopumā pasargā no agresīvākas slimības gaitas, jo MRI(−) grupā CRP līmenis bija statistiski ticami zemāks.

Analizējot iespējamās riska un protektīvās alēles, kas saistītas ar hronisku izmaiņu attīstības risku TML, riska alēles mūsu pētījumā netika konstatētas. Alēles DQA1*05:01 un DQB1*03:01 uzrādījās kā iespējami protektīvas hroniskām izmaiņām TML jeb strukturāliem kaulu bojājumiem. Interesanti, ka alēle DRB1*11:01, kas iepriekš parādījās kā kopēja JIA riska alēle, šajās grupās izrādījās ar iespējami protektīvu nozīmi. Alēles DQA1*05:01 un DQB1*03:01 grieķu pētījumā ir saistītas ar oligoartikulāru slimības gaitu un augstāku uveīta risku, kas varētu liecināt par to, ka pacientiem ar oligoartikulāru slimības gaitu ir mazāks TML artrīta attīstības risks ar paliekošu strukturālu bojājumu (*Pratsidou-Gertsis et al.*, 1999). Pieaugušo hroniska artrīta populācijā ir atrastas HLA II klases alēles –

DRB1*01:03, *04:02, *11:02, *11:03, *13:01, *13:02 un *13:04, kas asociētas ar vieglāku slimības gaitu un lēnāku radioloģisko bojājumu progresēšanu, no kurām mūsu pētījumā alēle DRB1*13:01 parādās kā TML artrīta riska alēle, taču jāreķinās, ka bērnu un pieaugušo hroniskie artrīti ir atšķirīgi gan genotipiski, gan fenotipiski (*Helm-van Mil et al.*, 2005).

Lai noskaidrotu, kuriem JIA slimniekiem būtu nepieciešams veikt TML MRI papildus iespējamo TML artrīta attīstību ietekmējošo faktoru noskaidrošanai, detalizēti tika pētītas pacientu subjektīvās un objektīvās sūdzības un to saistība ar MRI atradi gan MRI(+)un MRI(-) grupā, gan arī analizējot sīkāk atkarībā no aktīva un/vai hroniska iekaisuma pazīmēm MRI.

Biežākās no subjektīvajām sūdzībām bija sāpes ēdot, dziedot un runājot. Krakšķēšana TML rajonā bija otra sastopamākā pazīme. Sūdzības par galvassāpēm bija 21% pacientu, bet tikai 7% pacientu – par ierobežotu mutes atvērumu. Pārējās sūdzības bija sastopamas krietni retāk. Vairākos pētījumos, kuros analizēta objektīvā pacienta izmeklēšana, subjektīvajiem simptomiem nav pievērsta liela nozīme (*Cannizzaro et al.*, 2011; *Koos et al.*, 2015; *Argyropoulou et al.*; 2008; *Keller et al.*, 2015). Kellera un kolēģu pētījumā minēts, ka subjektīvo sūdzību aptauju veicis ortodonts. Stenksa 2015. gada rekomendētajā skrīningā ir iekļauti pieci jautājumi, kas mērķtiecīgi būtu uzdodami ikvienam JIA slimniekam (*Steenks et al.*, 2015). Tieši Stenksa pētījums ir viens no retajiem, kurā iekļauta informācija par subjektīvajām sūdzībām, no kurām košļāšanas problēmas atzina 10% pacientu, 14% pacientu minēja, ka ēd lēnāk nekā citi, savukārt sāpes, ēdot cietu barību, bija 14% pacientu, par ierobežotu mutes atvērumu sūdzējās 11% pacientu.

Analizējot objektīvo atradi, sāpes TML mūsu pacientiem bija biežākais simptoms, sāpes košanas muskuļu apvidū bija otrais biežākais, pārējie simptomi – sāpes deniņu muskuļu apvidū, apakšžokļa deviācija, krepitācija, krakšķēšana, ierobežots mutes atvērums, sejas asimetrija, mirkognācija un retrognācija – bija ievērojami retāki.

Ierobežots mutes atvērums atbilstoši vecuma normai tika konstatēts tikai 18% mūsu pacientu. Abramovičs un kolēģi secinājuši, ka samazināts mutes atvērums 6,7 reizes palielina sinovīta atrades risku MRI (*Abramowitz et al.*, 2013). Kellera pētījumā secināts, ka samazināts mutes atvērums jau liecina par deformētiem apakšžokļa kondiļiem, tādēļ nav izmantojams TML artrīta agrīnā diagnostikā (*Keller et al.*, 2015.).

Mūsu pētījumā apakšžokļa deviācija no viduslīnijas vairāk par 2 mm tika novērota tikai astoņiem pacientiem. Stolls un pētnieku grupa konstatēja, ka no klīniskajiem objektīvajiem simptomiem visspēcīgākā saistība ar TML artrītu ir tieši šim simptomam (*Stoll et al.*, 2012).

Pētījumā 70% pacientu tika veikts TML artrīta skrīnings (*Koos et al.*, 2014), kas palielināja iespēju atrast vairāk objektīvo pazīmju. Tas ir būtiski, ņemot vērā pētījumus, kas liecina, ka vairāku objektīvu pazīmju kombinācija paaugstina izmeklēšanas sensitivitāti – piecu rādītāju kombinācijas sensitivitāte ir 0,85, specifitāte 0,54 (*Twilt et al.*, 2004; *Koos et al.*, 2014).

Subjektīvo un objektīvo simptomu skaits mūsu pētījumā pacientiem statistiski ticami bija lielāks grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju, kas apstiprina citu pētījumu datus, ka tieši strukturālās izmaiņas TML biežāk manifestējas ar simptomiem nekā izolētas aktīvas izmaiņas (*Keller et al.*, 2015).

Loģistiskās regresijas modelī salīdzinoši MRI(+) un MRI(-) grupā tika analizēti dažādi demogrāfiskie, klīniskie un laboratoriskie rādītāji, kā arī subjektīvo un objektīvo simptomu skaits. Tika konstatēts, ka objektīvo simptomu skaits statistiski ticami prognozē pozitīvu MRI atradi, kas liecina par to, cik svarīga ir objektīvā izmeklēšana, izvērtējot, vai pacientam nepieciešams veikt MRI. To apstiprina arī citi pētnieki. Kristensens un kolēģi uzskata, ka klīniskajai izmeklēšanai nākotnē ir nozīmīga loma TML artrīta diagnostikā, tomēr tai jābūt strukturētai un vienotai, kā arī nepieciešami prospektīvi

pētījumi, kuros tiek analizēta šo simptomu korelācija ar MRI atradi (*Kristensen et al.*, 2016).

Pētījuma norises laikā no 2010. līdz 2015. gadam pakāpeniski ir mainījusies un attīstījusies izpratne par to, kā vērtēt TML MRI rezultātus. Līdz ar to rezultātu interpretācijā rodas grūtības, kas ir saistītas ar to, ka JIA gadījumā jāvērtē locītava, kas vēl attīstās un ar ko saistītas dažādas pazīmes, kas, iespējams, vērtējamas kā norma. Piemēram, ir konstatēts, ka simetrisks kondiļu galviņas saplacinājums var būt normas variants, kā arī tas, ka viegla simetriska sinoviālo apvalku kontrastēšanās sastopama arī bērniem, kam nav JIA (*Kalle et al.*, 2013; *Moe et al.*, 2016; *Arvidsson et al.*, 2009).

Mūsu pētījumā radiologu viedokļu sakritība tika noteikta ar kappu (k) koeficientu, kas vairumā gadījumu bija 0,6–0,8 un tādējādi liecina par labu viedokļu sakritību. VSIA BKUS radiologu viedokļi vairāk atšķīrās, vērtējot tieši hroniskās iekaisuma pazīmes. Vaida un kolēģi ir izveidojuši skalu, lai sistematizētu TML MRI aprakstus. Pētījumā divi radiologi analizēja MRI attēlus un konstatēja, ka akūto pazīmju vērtēšanā $k = 0,51$, savukārt hronisko izmaiņu vērtēšanā $k = 0,68$, bet visbiežāk nesaskaņas bija par izsvīdumu locītavas dobumā, kur viedokļi sakrita tikai 38% gadījumu, kas atšķiras no mūsu rezultātiem, kur viedokļu atšķirības vairāk tika novērotas hronisko iekaisuma pazīmju vērtēšanā (*Vaid et al.*, 2014).

Mūsu pētījumā 79% pacientu tika konstatētas artrīta pazīmes TML, bet jāņem vērā, ka lielākajai daļai (88%) pacientu MRI tika veikts sakarā ar to, ka bija kādas subjektīvas un / vai objektīvas TML artrīta pazīmes. Lielākajai daļai (53%) pacientu tika konstatētas gan aktīva, gan hroniska iekaisuma pazīmes, bet hroniska iekaisuma pazīmes (izolēti vai kombinācijā ar aktīvām iekaisuma pazīmēm) bija 55% pacientu. No aktīva iekaisuma pazīmēm visbiežāk tika konstatēts izsvīdums locītavas somiņā, otrā biežākā atrade bija sinoviāla kontrastēšanās, savukārt visbiežākā hroniska iekaisuma pazīme bija kondiļu galviņas deformācija un otra biežākā atrade – erozijas.

Musslera un kolēģu pētījumā 34 JIA slimniekiem 2010. gadā konstatēts, ka biežākā aktīva artrīta pazīme ir sinoviālo apvalku kontrastēšanās – 76% pacientu, tomēr nav precizēts, cik izteikta kontrastēšanās šiem pacientiem novērota, respektīvi, vai tā ir uzskatāma par patoloģisku. Kellers un pētnieku grupa veica MRI 76 JIA slimniekiem neatkarīgi no sūdzībām un objektīvās izmeklēšanas rezultātiem. Tika vērtēts izsvīdums, pastiprināta sinoviāla kontrastēšanās un apakšžokļa kondiļu deformācija. Šiem pacientiem tika veikta arī reimatoloģiska un ortodontiska izmeklēšana, kas tika salīdzināta ar MRI datiem. TML artrīta pazīmes bija 71% izmeklēto pacientu, 68% pacientu bija aktīva iekaisuma pazīmes, tika arī precizēts, ka sinoviālā kontrastēšanās, kas bija biežākā aktīva iekaisuma pazīme, kā viegla tika vērtēta 67 locītavās, bet tikai 18 locītavās kā izteikta. 33% pacientu tika konstatēta kondiļu deformācija (*Keller et al.*, 2015). Argiropaulu un kolēģi 2009. gadā publicēja pētījumu par 46 JIA slimniekiem 2–36 gadu vecumā, kurā, analizējot 88 TML, 32% pacientu tika konstatētas patoloģiskas kondiļu izmaiņas, 27% – saplacināta locītavas bedrīte, 17% – saplacināts locītavas disks, 10% – intraartikulārs šķidrums, 45% – pannus (*Argyropoulou et al.*, 2009). Jāņem vērā, ka, salīdzinot ar mūsu pētījumu, vecuma grupa bija ļoti plaša, tādēļ rezultāti nav salīdzināmi.

Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina citu pētījumu datus, ka TML artrīts bieži sastopams klīniski asimptomātiskiem JIA slimniekiem, tomēr parāda, ka MRI atrade, analizējot aktīvās un hroniskās iekaisuma izmaiņas, asimptomātiskiem pacientiem ir salīdzinoši vieglāka nekā simptomātiskiem, kuriem vairāk novēro aktīva iekaisuma un hroniska locītavas bojājuma pazīmju kombināciju. No 11 asimptomātiskajiem pacientiem tikai 27% bija TML izmaiņas, kuru gadījumā nepieciešama terapijas taktikas maiņa.

Ņemot vērā literatūras datus, kā arī mūsu pētījuma rezultātus, visiem JIA slimniekiem būtu jāizvērtē TML artrīta risks. Īpaša vērība būtu jāpievērš pacientiem ar augstu slimības laboratorisko aktivitāti, īpaši paaugstinātu CRP.

Svarīgi būtu praksē ieviest kādu no vienkāršajiem skrīningiem TML subjektīvo un objektīvo simptomu izvērtēšanai. Šobrīd tāds varētu būt mūsu pētījumā iekļautais piecu soļu TML skrīnings, kas papildināts ar konkrētiem jautājumiem no anamnēzes, kas savukārt precizēti Stinksa pētījumā (*Steenks et al.*, 2015). Lai iegūtu precīzāku objektīvās izmeklēšanas informāciju, visus JIA slimniekus vajadzētu nosūtīt pie ortodonta (*Keller et al.*, 2015; *Müller et al.*, 2009).

HLA II klases riska alēles nākotnē varētu tikt iekļautas pacientu standarta izmeklēšanas plānā, tomēr līdz tam būtu nepieciešama sīkāka to pacientu, kuriem ir šīs konkrētās alēles, izpēte ilgākā laika posmā.

Pētījums apstiprina hipotēzi, ka ir faktori, kas ietekmē TML artrīta attīstību JIA pacientiem – paaugstināts CRP līmenis, kā arī konkrētas HLA II klases alēles. Ar objektīvo un subjektīvo simptomu palīdzību, kas izvērtēti, detalizēti iztaujājot JIA slimnieku, kā arī veicot objektīvo simptomu skrīningu, iespējams prognozēt MRI atradi. Tādējādi apstiprinās hipotēze par klīnisko un radioloģisko simptomu savstarpējo saistību.

SECINĀJUMI

1. Pētījuma pacientu kopējā grupā meiteņu ir divas reizes vairāk nekā zēnu. Vidējais vecums atbilst pusaudžu vecuma bērniem. Lielākā daļa pacientu ir ar poliartrikulāru slimības gaitu, pārsvarā seronegatīvu poliartrītu. Kopumā slimību raksturojošie klīniskie rādītāji (aktīvo locītavu skaits, *CHAQ*, *VAS* – pacientu un ārsta, rīta stīvums locītavās) un laboratoriskie rādītāji (*EGĀ*, *CRP*) liecina, ka pacientu grupa atbilst vidēji aktīvai slimībai.

2. No TML artrīta attīstību ietekmējošiem faktoriem – demogrāfiskiem, slimību raksturojošiem klīniskiem un laboratoriskiem rādītājiem – paaugstināts *CRP* ir ticami saistīts ar TML artrīta attīstības risku, tomēr loģistiskās regresijas modelī analizējot kopā ar objektīvo un subjektīvo simptomu skaitu, tā nozīme mazinās. Pārējie faktori – demogrāfiskie (dzimums, vecums), klīniskie (slimības ilgums, laiks no diagnozes noteikšanas, aktīvo locītavu skaits, *CHAQ*, ārsta un pacientu *VAS* rezultāti, rīta stīvums locītavās) un laboratoriskie (*EGĀ*, *ANA*, *HLA B27* antigēns) rādītāji – pacientu grupās ar TML artrītam atbilstošu MRI atradi un bez artrīta pazīmēm statistiski ticami neatšķiras.

TML artrīta attīstību pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu ietekmē ģenētiski faktori. *HLA II* klases alēles – *DRB1*07:01*, *DRB1*13:01*, *DRB1*15:01* – ir saistītas ar TML artrīta attīstības risku. Pacientiem ar alēlēm *DRB1*08:01*, *DRB1*16:01*, *DRB*17:01* un *DQB1*06:01* ir zems TML artrīta attīstības risks. Alēles *DRB1*11:01*, *DQA1*05:01* un *DQB1*03:01* ir saistītas ar zemu kaulu strukturālo bojājumu attīstības risku TML.

3. Subjektīvo un objektīvo simptomu skaits kopējā MRI pozitīvajā un MRI negatīvajā grupā statistiski ticami neatšķiras, bet statistiski ticamas ir atšķirības pacientu grupās atkarībā no detalizētāka MRI rezultāta sadalījuma (pacientiem ar izolēta aktīva iekaisuma pazīmēm, aktīva un hroniska iekaisuma pazīmēm, izolēta hroniska iekaisuma pazīmēm un bez pazīmēm).

Gan subjektīvo gan objektīvo simptomu skaits ir lielāks grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju. Logistiskās regresijas analīze pierāda, ka, pieaugot objektīvo simptomu skaitam par vienu simptomu, MRI pozitīvas atrades varbūtība palielinās 2,3 reizes. No atsevišķiem subjektīviem simptomiem statistiski ticama atšķirība ir “ieķeršanās” sajūtai TML, kas raksturīga pacientiem ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmēm MRI. Statistiski ticami atšķirīgu objektīvo simptomu minētajās pacientu grupās nav.

4. JIA slimniekiem ar subjektīviem un/vai objektīviem TML artrīta simptomiem MRI statistiski ticami biežāk konstatē aktīva un hroniska iekaisuma kombināciju, savukārt JIA slimniekiem, kuriem nav subjektīvu un/vai objektīvu TML artrīta simptomu, MRI atrade biežāk ir bez patoloģijas vai ar vieglu sinoviālu kontrastēšanos, kas uzskatāma par normas variantu.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Visiem JIA slimniekiem jāveic mērķtiecīga aptauja par subjektīviem TML artrīta simptomiem, kā arī jāveic TML artrīta objektīvo simptomu skrīnings ar piecu soļu testu (sk. sadaļu “Metodes”).

JIA slimniekiem, kuriem tiek konstatētas divas subjektīvas un/vai objektīvas pazīmes, rekomendē veikt TML MRI ar kontrastvielu.

Ja pacientiem ar JIA un vismaz vienu subjektīvu un/vai objektīvu simptomu konstatē paaugstinātu CRP līmeni, rekomendē veikt TML MRI ar kontrastvielu.

PERSPEKTĪVIE TURPMĀKO PĒTĪJUMU VIRZIENI

JIA slimniekiem būtu mērķtiecīgi jānosaka pētījumā atrastās HLA II klases riska alēles DRB1*07:01, DRB1*13:01, DRB1*15:01, lai noskaidrotu detalizētu šo slimnieku profilu, kas ietvertu slimības gaitu, klīnisko un laboratorisko aktivitāti, TML un citu locītavu iesaistīšanos. Perspektīvā ar šo alēļu palīdzību varētu prognozēt slimības gaitu, TML un citu locītavu iesaistīšanās risku un atbilstoši tai izvēlēties medikamentozo terapiju.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abramowicz S., Susarla H. K., Kim S., Kaban L. B. Physical findings associated with active temporomandibular joint inflammation in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013; 71(10): 1683–1687. doi:10.1016/j.joms.2013.04.009. Epub 2013 Aug 8.
2. Ahmad M., Schiffman E. L. Temporomandibular joint disorders and orofacial pain. *Dental Clinics of North America*, 2016; 60: 105–124.
3. Altman D. G. *Practical statistics for medical research*. New York, NY: Chapman & Hall/CRC Press, 2011.
4. Angeles-Han S., McCracken C., Yeh S., Yang S. R., et al. HLA associations in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis with and without uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015; September, 56: 6040–6048.
5. Arabshahi B., Cron R. Q. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the forgotten joint. *Current Opinion Rheumatology*, 2006; 18(5): 490–495.
6. Arabshahi B., Dewitt E. M., Cahill A. M., et al. Utility of corticosteroid injections for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2005; 52: 3363–3569.
7. Argyropoulou M. I., Margariti P. N., Karali A., et al. Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: clinical predictors of magnetic resonance imaging signs. *European Radiology*, 2009; 19: 693–700.
8. Arvidsson L. Z., Flatø B., Larheim T. A. Radiographic TMJ abnormalities in patients with juvenile idiopathic arthritis followed for 27 years. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 2009 Jul; 108(1): 114–123. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.03.012.
9. Arvidsson L. Z., Smith H. J., Flatø B., Larheim T. A. Temporomandibular joint findings in adults with long-standing juvenile idiopathic arthritis: CT and MR imaging assessment. *Radiology*, 2010 Jul; 256(1): 191–200.
10. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia: Saunders, 2011, 212–213, 223, 251.
11. Cannizzaro E., Schroeder S., Müller L. M., Kellenberger C. J., Saurenmann R. K. Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2011; 38(3): 510–515.
12. Consolaro A., Giancane G., Schiappapetra B., Davi S., Calandra S., Lanni S., Ravello A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 2016; 14: 23. doi: 10.1186/s12969-016-0085-5.
13. Fam A. G., Lawry G. V., Kreder H. I. *Musculoskeletal Examination and Joint Injection Techniques*. Mosby, Elsevier, 2006, 7–10.
14. Fjeld M. G., Arvidson L., Smith H. J., et al. *Relationship between disease course in the temporomandibular joints and mandibular growth rotation in patients with juvenile idiopathic arthritis followed from childhood to adulthood*. <http://www.ped-rheum.com/content/8/1/13> (sk. 22.04.2010.)

15. Harbage B., Dean A. G. Distribution of epi info software: An evaluation using the Internet. *American Journal of Preventive Medicine*, 1999; 16(4): 314–317.
16. Helm-van Mil A. H. M., Huizinga T. W. J., Schreuder G. M. Th., Breedveld F. C., Vries R. R. P., Toes R. E. M. An independent role of protective HLA class II alleles in Rheumatoid Arthritis severity and susceptibility. *Arthritis & Rheumatism*, 2005; 52(9): 2637–2644.
17. Hersh A.O., Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 2015; 64: 113–124
18. Hinks A., Bowes J., Cobb J., Ainsworth H. C., et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2017; 76: 765–772. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210025.
19. Hollenbach J. A., Thompson S. D., Bugawan T. L., Ryan M., Sudman M., Marion M., Langefeld C. D., Thomson G., Erlich H. A., Glass D. N. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis & Rheumatology*, 2010; 62(6): 1781–1791.
20. Kalle von T., Winkler P., Stuber T. Contrast-enhanced MRI of normal temporomandibular joints in children – is there enhancement or not? *Rheumatology* (Oxford), 2013; 52(2): 363–367.
21. Keller H., Müller L. M., Markic G., Schraner T., Kellenberger C. J., Saurenmann R. K. Is early TMJ involvement in children with juvenile idiopathic arthritis clinically detectable? Clinical examination of the TMJ in comparison with contrast enhanced MRI in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 2015 Dec 9; 13: 56. doi: 10.1186/s12969-015-0056-2.
22. Koos B., Twilt M., Kyank U., Fischer-Brandies H., Gassling V., Tzaribachev N. Reliability of clinical symptoms in diagnosing temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2014; 41(9): 1871–1877.
23. Kristensen K. D., Stoustrup P., Küseler A., Pedersen T., Twilt M., Herlin T. Clinical predictors of temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016 Jun; 45(6): 717–732.
24. Küseler A., Pedersen T. K., Herlin T., Gelineck J. Contrast enhanced magnetic resonance imaging as a method to diagnose early inflammatory changes in the temporomandibular joint in children with juvenile chronic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 1998 Jul; 25(7): 1406–1412.
25. Latvijas Pediātru reimatologu asociācija. Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas. Nacionālais veselības dienests, rīkojums 21.06.2016. Nr. KV 03-2016.
26. Moe J. S., Desai N. K., Aiken A. H., Soares B. P., Kang J., Abramowicz S. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joints of children. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 2016 Sep; 74(9): 1723–1727.

27. Müller L., Kellenberger C. J., Cannizzaro E., et al. Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatology*, 2009; 48: 680–685.
28. Murray K. J., Moroldo M. B., Donnelly P., Prahalad S., Passo M. H., Giannini E. H., et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis and Rheumatology*, 1999; 42: 1843–1853.
29. Pedersen T. K., Jensen J. J., Melsen B., et al. Resorption of the temporomandibular condylar bone according to subtypes of juvenile chronic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2001; 28: 2109–2115.
30. Pedersen T. K., Kuseler A., Gelineck J., Herlin T. A prospective study of magnetic resonance and radiographic imaging in relation to symptoms and clinical findings of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2008 Aug; 35(8): 1668–1675.
31. Perttiniemi P., Peltomäki T., Müller L., Luder H. U. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. *European Journal of Orthodontics*, 2009; 31: 1–11.
32. Pratsidou-Gertsis P., Kanakoudi-Tsakalidou F., Spyropoulou M., Germenis A., et al. Nationwide collaborative study of HLA class II associations with distinct types of juvenile chronic arthritis (JCA) in Greece. *European Journal of Immunogenetics*, 1999; 26: 299–310.
33. QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook – EN. Available at: <http://www.qiagen.com/resources/resourced> (sk. 02.03.2014.).
34. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007; 369: 767–778.
35. Ringold S., Cron R. Q. *The temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: frequently used and frequently arthritic*. <http://www.ped-rheum.com/content/7/1/11> (sk. 29.05.2009.).
36. Ringold S., Torgerson T. R., Egbert M. A., Wallace C. A., et al. Intraarticular corticosteroid injections of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2008; 35 (6): 1157–1164.
37. Rumba I., Ruperto N., Bikis E., Remberga S., Saulite I., et al. The Latvian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2001 Jul-Aug; 19(4 Suppl 23): S101–105.
38. Silva-Ramirez B., Cerda-Flores R. M., Rubio-Pérez N., Vargas-Alarcón G., et al. Association of HLA DRB1 alleles with juvenile idiopathic arthritis in Mexicans. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2010; 28(1): 124–127.
39. Steenks M. H., Giancane G., de Leeuw R. R., Bronkhorst E. M., et al. Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: reliability and validity of a screening protocol for the rheumatologist. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 2015 May 7; 13: 15. doi: 10.1186/s12969-015-0011-2.
40. Stoll M. L., Good J., Sharpe T., et al. Intra-articular corticosteroid injections to the temporomandibular joints are safe and appear to be effective therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012; 70(8): 1802–1807.

41. Twilt M., Mobers S. M., Arends L. R., ten Cate R., van Suijlekom-Smit L. Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2004; 31(7): 1418–1422.
42. Thomson W., Barrett J. H., Donn R., Pepper L., Kennedy L. J., Ollier W. E. R., Silman A. J. S. British Paediatric Rheumatology Study Group, Woo P., and Southwood T. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 2002; 41(10): 1183–1189.
43. Wallace C. A., Giannini E. H., Huang B., Irt L., Ruperto N.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Research* (Hoboken), 2011; 63: 929–936.
44. Weiss P. F., Arabshahi B., Johnson A., et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not ultrasound. *Arthritis and Rheumatism*, 2008 Apr; 58(4): 1189–1196.
45. Vaid Y. N., Dunnavant F. D., Royal S. A., Beukelman T., Stoll M. L., Cron R. Q. Imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research* (Hoboken), 2014 Jan; 66(1): 47–54. doi: 10.1002/acr.22177.

PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU

Zinātniskie raksti (4)

1. Staņēviča V., **Dāvidsone Z.**, Šantere R., Dzelzīte S., Krišjāne Z., Urtāne I., Strazdiņa D. Temporomandibulāro locītavu artrīta diagnostika un lokālā terapija juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem. *RSU Zinātniskie raksti*, 2013, 7–9.
2. **Dāvidsone Z.**, Eglīte J., Dzelzīte S., Lazareva A., Šantere R., Bērziņa D., Staņēviča V. HLA II klases alēles juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem ar temporomandibulāro locītavu artrītu. *RSU zinātniskie raksti*, 2014, 229.–234. lpp.
3. **Dāvidsone Z.**, Eglīte J., Lazareva A., Dzelzīte S., Šantere R., Bērziņa D., Staņēviča V.. HLA II class alleles in juvenile idiopathic arthritis patients with and without temporomandibular joint arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 24.
4. Al-Shwaikh H., Urtane I., Pirttiniemi P., Pesonen P., Krisjane Z., Jankovska I., **Davidson Z.**, Stanevica V. Radiologic features of temporomandibular joint osseous structures in children with juvenile idiopathic arthritis. Cone beam computed tomography study. *Stomatologija*. 2016, 18 (2): 51–60.

Tēzes un prezentācijas starptautiskās konferencēs (6)

1. **Davidson Z.**, Eglīte J., Dzelzīte S., Lazareva A., Santere R., Berzina D., Stanevicha V. HLA II class alleles in juvenile idiopathic arthritis patients with temporomandibular joint involvement. PreS (bērnu reimatologu) kongresā Beļgradā 2014. gada septembrī. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 2014; 12(Suppl 1): P24. (Tēzes un mutisks stenda referāts.)
2. **Davidson Z.**, Staņēviča V., Eglīte J., Dzelzīte S., Lazareva A., Bērziņa D., Šantere R. Risk of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis patients with polyarticular course. The Gerry Schwartz and Heather Reisman 4th International Conference on Pediatric Chronic Diseases, Disability and Human Development. Jeruzaleme, 2015. gada 20.–23. janvārī. (Tēzes un stenda referāts.)
3. **Davidson Z.** Early recognition of TMJ arthritis in JIA patients – importance of MRI. Baltijas Reimatologu konference, Jūrmala, 2013. (Mutisks ziņojums.)
4. **Davidson Z.** Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis patients, Baltijas Pediātru kongress, Rīga, 2015. (Mutisks ziņojums.)
5. **Davidson Z.**, Šantere R., Bērziņa D., Staņēviča V. Temporomandibular joint magnetic resonance imaging findings correlated with subjective and objective symptoms in patients with juvenile idiopathic arthritis. Tēzes PreS konferencē Dženovā 2016. gada 30. septembrī. (Stenda referāts.)
6. **Davidson Z.**, Eglīte J., Kolesovs A., Santere R., Stanevica V. HLA II class alleles in juvenile idiopathic arthritis patients with and without chronic arthritis signs in temporomandibular joints evaluated with contrast enhanced MRI. Tēzes PreS konferencē Atēnās 2017. gada septembrī. (Stenda referāts.)

Tēzes un prezentācijas vietēja mēroga konferencēs Latvijā (5)

1. Al-Shvaikh H., Krisjane Z., Jankovska I., **Davidsons Z.**, Urtane I., Stanevica V. Disorders of Osseous Structure of TMJ in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis- CBCT Study. *RSU zinātniskā konference 2013: Tēzes*. Rīga: RSU, 2013, 293. lpp. (Mutisks referāts.)
2. Staņēviča V., **Dāvidsons Z.**, Šantere R., Krišjāne Z., Urtāne I. Temporomandibulāro locītavu artrīta diagnostika un terapija juvenila idiopātiska artrīta pacientiem. *RSU zinātniskā konference 2013: Tēzes*. Rīga: RSU, 2013, 215. lpp. (Mutisks referāts.)
3. **Dāvidsons Z.**, Eglīte J., Staņēviča V., Dzelzīte S., Šantere R., Lazareva A., Bērziņa D. HLA II klases alēles pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu un temporomandibulāro locītavu iekaisumu. *RSU zinātniskā konference 2014: Tēzes*. Rīga: RSU, 2014, 243. lpp. (Stenda referāts.)
4. **Dāvidsons Z.**, Dzelzīte S., Lazareva A., Šantere R., Bērziņa D., Staņēviča V.. Temporomandibulāro locītavu magnētiskās rezonanses izmeklējuma atrade un klīniskie simptomi pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu. *RSU zinātniskā konference 2015: Tēzes*. Rīga: RSU, 2015, 234. lpp. (Stenda referāts.)
5. **Dāvidsons Z.**, Lazareva A., Šantere R., Bērziņa D., Staņēviča V. Temporomandibulāro locītavu artrīta attīstību ietekmējošie faktori pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu. *RSU zinātniskā konference 2016: Tēzes*. Rīga: RSU, 2016, 148. lpp. (Stenda referāts.)

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties savai promocijas darba vadītājai profesorei Valdai Staņēvičai par pamudinājumu studēt doktorantūrā, pacietību un atbalstu promocijas darba tapšanas procesā.

Izsaku pateicību RSU Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas vadošajai pētniecei *Dr. med.* Jeļenai Eglītei par atbalstu visa pētījumā laikā gan, veicot HLA alēļu genotipēšanu, gan konsultējot par pētījuma teorētiskiem jautājumiem.

Paldies RSU Stomatoloģijas institūta profesorei Ilgai Urtāne par iedvesmu promocijas darba tēmai un bērnu reimatologu un ortodontu sadarbības veicināšanu.

Pateicos bērnu reimatoloģijas virsārstei dakterei Rutai Šanterei – manai skolotājai bērnu reimatologa praktiskajā darbā, kā arī citiem bērnu reimatologiem par atbalstu promocijas darba tapšanā, palīdzot atlasīt pētījuma pacientus. Izsaku pateicību arī BKUS reimatoloģijas profila māsām, kas palīdzēja ar analīžu noņemšanu pacientiem. Paldies pacientiem un viņu vecākiem par uzticību un piekrišanu piedalīties pētījumā. Paldies arī BKUS, jo, pateicoties iespējai šeit strādāt, ir bijusi arī iespēja veikt promocijas darbu.

Paldies BKUS radiologiem dakterei Sarmītei Dzelzītei un dakterei Jolantai Rozentālei par atbalstu radioloģisko izmeklējumu veikšanā un aprakstīšanā.

Sirsnīgs paldies RSU doktorantūras nodaļas pētniecības procesa organizatorei Irēnai Rogovskai par palīdzību pētījuma strukturēšanā, statistisko metožu izvēlē un datu apstrādē.

Saku paldies RSU Pediatrijas katedras vadītājai profesorei Dacei Gardovskai par iespēju strādāt izglītojošo darbu ar studentiem un atrasties vidē, kas veicina pētniecisko darbību.

Paldies RSU par doto iespēju studēt doktorantūrā, kā arī par iespēju saņemt studiju grantus promocijas darba tehniskai nodrošināšanai.

Paldies farmācijas firmas Roche akadēmijai par atbalstu radioloģisko izmeklējumu veikšanai.

Paldies maniem draugiem *Dr. med.* Elīnai Ligerei un Madarai Miķelsonei par morālu un tehnisku atbalstu darba tapšanas laikā.

Vislielākais paldies manai māmiņai Annai Šmitei, bez kuras palīdzības ikdienas rūpēs šis darbs nebūtu iespējams. Paldies arī vīram Dināram un bērniem Kārlim un Dārtai par pacietību darba tapšanas laikā.