

PAWŁOCIK, Weronika, WOJTALA, Laura, PAWLAK, Weronika, SZYMAŃSKA, Julia, MOŹDŹYŃSKA, Agnieszka, MUSIAŁ, Lena, GRABOWSKA, Ewa, KAPŁON, Kamil, PACEK, Katarzyna & KAMIŃSKA, Izabela. Juvenile idiopathic arthritis – classification and methods of treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;18(1):76-88. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.18.01.009> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43209> <https://zenodo.org/record/7817804>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 19.03.2023. Revised: 21.03.2023. Accepted: 11.04.2023. Published: 11.04.2023.

Juvenile idiopathic arthritis – classification and methods of treatment

Weronika Pawłocik, Wojewódzki Szpital Zespolony w Lesznie, ul. Jana Kiepury 45, 64-115 Leszno, <https://orcid.org/0000-0001-7439-0820> Email: weronika.pawlocik96@gmail.com

Laura Wojtala, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, <https://orcid.org/0000-0002-5715-2334> E-mail: lauramwojtala@gmail.com

Weronika Pawlak, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań, <https://orcid.org/0000-0002-6016-1119> E-mail: weronika.pawlak@interia.eu

Julia Szymańska, Szpital Miejski im. Franciszka Raszei ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań, <https://orcid.org/0000-0001-6113-5046> E-mail: julmagszy@gmail.com

Agnieszka Możdżyńska, Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska, <https://orcid.org/0000-0001-8590-0486> E-mail: a.mozdzyńska@icloud.com

Lena Musiał, Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska, <https://orcid.org/0000-0002-1998-6477> E-mail: musialka96@gmail.com

Ewa Grabowska, Nowodworskie Centrum Medyczne ul. Miodowa 2, 05-100 Nowy Dwór Mazowiecki, <https://orcid.org/0000-0003-1426-5205> E-mail: ewamich343@gmail.com

Kamil Kapłon, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, <https://orcid.org/0000-0002-8110-9352> E-mail: kamil.kaplon.2022@gmail.com

Katarzyna Pacek, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, <https://orcid.org/0000-0001-6947-558X> E-mail: kasia.pacek1@gmail.com

Izabela Kamińska, Szpital Czerniakowski sp. z o. o., ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa, <https://orcid.org/0000-0002-5766-2262> E-mail: izakam303@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of unknown etiology that affect children. According to the definition of JIA, the disease begins before the age of 16 and lasts more than 6 weeks. The International League of Associations for Rheumatology (ILAR) has divided juvenile idiopathic arthritis into seven categories: systemic, oligoarticular, polyarticular RF (-), polyarticular RF (+), psoriatic, enthesitis-related and undifferentiated arthritis. Currently, the following groups of drugs are used in therapy: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, disease-modifying anti-rheumatic drugs, biologic drugs. Treatment should be based on teamwork, with the participation of a pediatric rheumatologist, orthopedist, psychologist, and physiotherapist. Quick diagnosis and initiation of treatment can prevent the development of irreversible joint damage.

Purpose

The aim of this review is to present the classification, etiopathogenesis, diagnosis, treatment and complications of juvenile idiopathic arthritis. Each of the chapters has been described in accordance with the latest scientific reports.

Methods

Literature searches in PubMed, Google Scholarship, and open source books were used to gather information.

Results

Complex interactions between cells of the immune system (macrophages, lymphocytes, neutrophils, monocytes) are responsible for the pathophysiology of JIA. These interactions indicate the need to divide the disease into clinical subtypes, the heterogeneity of which requires different therapeutic measures. There are many groups of drugs with different mechanisms of action used in the treatment of JIA, including: T lymphocyte inhibitors, anti-TNF α , JAK inhibitors, IL-1 and IL-6 blockers. Despite the great progress and the commitment of scientists, there is still no treatment strategy to completely stop the development of the disease.

Conclusions

Scientific research conducted around the world has led to the recognition of numerous pathways leading to the formation of the inflammatory process and the symptoms of JIA. Knowledge of these mechanisms allows scientists to conduct research on further drugs, the aim of which is to find a treatment strategy that prevents permanent joint damage, improves treatment results, and enables sustainable remission. It is necessary to expand knowledge about the pathways responsible for the formation of the inflammatory process, the interruption of which would allow complete inhibition of the development of the disease.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, arthritis, pediatric, biological treatment

ABSTRAKT

Wstęp

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą chorobą reumatyczną o nieznaną etiologią, która dotyka dzieci. Zgodnie z definicją MIZS choroba zaczyna się przed 16 rokiem życia i trwa dłużej niż 6 tygodni. Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych (ILAR) podzieliła młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów na siedem kategorii: układowe, skąpostawowe, wielostawowe RF (-), wielostawowe RF (+), łuszcycowe, związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych i nieodróżnicowane. Obecnie w terapii stosuje się

następujące grupy leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, leki biologiczne. Leczenie powinno opierać się na pracy zespołowej, przy udziale reumatologa dziecięcego, ortopedy, psychologa i fizjoterapeuty. Szybka diagnoza i rozpoczęcie leczenia mogą zapobiec rozwojowi nieodwracalnych uszkodzeń stawów.

Cel

Celem tej pracy przeglądowej jest prezentacja podziału, etiopatogenezy, diagnostyki, leczenia oraz powikłań młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Każdy z rozdziałów został opisany zgodnie z najnowszymi doniesieniami naukowymi.

Metody

W celu zgromadzenia informacji przeszukano literaturę w bazie PubMed, Google Scholar oraz ogólnodostępne książki.

Wyniki

Złożone interakcje między komórkami układu odpornościowego (makrofagi, limfocyty, neutrofile, monocyty) odpowiadają za patofizjologię MIZS. Wspomniane interakcje wskazują na konieczność podziału choroby na podtypy kliniczne, których heterogenność wymaga różnych działań terapeutycznych. Wyróżnia się wiele grup leków o odrębnych mechanizmach działania wykorzystywanych w leczeniu MIZS m.in.: inhibitory limfocytów T, anty-TNF α , inhibitory JAK, blokery IL-1 oraz IL-6. Mimo dużego postępu i zaangażowania naukowców nie istnieje wciąż strategia leczenia pozwalająca całkowicie zahamować rozwój choroby.

Wnioski

Badania naukowe prowadzone na całym świecie doprowadziły do poznania licznych szlaków prowadzących do powstania procesu zapalnego oraz objawów MIZS. Znajomość wspomnianych mechanizmów umożliwia naukowcom prowadzenie badań nad kolejnymi lekami, których celem jest znalezienie strategii leczenia zapobiegającej trwałym uszkodzeniom stawów, poprawiającej wyniki leczenia, umożliwiającej trwałą remisję. Konieczne jest poszerzanie wiedzy na temat szlaków odpowiedzialnych za powstawanie procesu zapalnego, których przerwanie umożliwiłoby całkowite zahamowanie rozwoju choroby.

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zapalenie stawów, reumatologia dziecięca, leczenie biologiczne

WSTĘP

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS, ang. Juvenile idiopathic arthritis- JIA) to najczęstsza przewlekła choroba reumatyczna wieku dziecięcego, w przeważającej części przypadków o podłożu autoimmunologicznym. Według definicji choroba ta trwa >6 tygodni i rozpoczyna się przed 16. rokiem życia [1], a inne możliwe przyczyny występujących dolegliwości (m.in. zapalenia stawów o podłożu zakaźnym czy alergicznym, choroby nowotworowe wraz z przerzutami do kości, fibromialgia, gościec psychogeny) zostały wykluczone [5]. Choroba występuje z częstością 2-20 na 100 000 dzieci [4]. Narastający stan zapalny, który uszkadza powierzchnię stawów oraz chrząstkę stawową prowadzi do wystąpienia pierwszych objawów bólowych w układzie ruchu oraz innych narządach. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów może zajmować dodatkowo struktury tj. skóra, oczy, narządy wewnętrzne [2] prowadząc przy tym do znacznego obniżenia jakości życia, a nawet do śmierci. Różnorodność objawów stwarza wiele problemów diagnostycznych i może opóźniać rozpoczęcie leczenia, co niekorzystnie wpływa na rokowanie.

KLASYFIKACJA

ILAR (International League of Associations for Rheumatology) podzieliło młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów na kilka typów biorąc pod uwagę m.in. obecność autoprzeciwciał RF (rheumatoid factor) oraz antygeny HLA-B27[6], liczbę zajętych stawów oraz różnorodność objawów. Najistotniejsze objawy brane pod uwagę w tym podziale to te, występujące w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby [5]. Według najnowszej, zmodyfikowanej wersji kryteriów ILAR (Edmonton, 2001) wyróżniono siedem kategorii kliniczno-laboratoryjnych MIZS. [7] W poniższej klasyfikacji zostały opisane ogólne różnice występujące pomiędzy poszczególnymi typami MIZS, z wyłączeniem różnic w stosowanej terapii, które zostaną omówione w kolejnych rozdziałach.

1. **UMIZS** (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym) - dotyczy najmniejszej grupy pacjentów chorujących na MIZS- od 5 do 15% [3]. Według definicji jest to zapalenie obejmujące jeden lub więcej stawów wraz z gorączką trwającą minimum 2 tygodnie. Dodatkowo występuje co najmniej jeden z następujących objawów: wysypka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, hepatomegalia i/lub splenomegalia, zapalenie błony surowiczej [10]. W tej postaci choroby dominują jednak objawy ogólnoustrojowe tj. pogorszenie samopoczucia, osłabienie, spadek apetytu i masy ciała, bóle głowy [7]. Obraz kliniczny pacjenta może sugerować błędne rozpoznanie choroby Still'a (gorączka, bóle stawów zaostrzające się podczas gorączki, wysypka, zapalenie stawów) [8]. Morfologia krwi chorego może wskazywać na anemię z niedoboru żelaza, zauważalne jest znacznie podwyższone CRP, OB, wzrost leukocytów oraz płytek krwi (pomocne w różnicowaniu z białaczką). Ze względu na liczne niespecyficzne objawy konieczne jest różnicowanie UMIZS z infekcjami ogólnoustrojowymi, chorobami zapalnymi jelit, układowymi chorobami reumatycznymi oraz chorobami rozrostowymi. Jest to najczęściej przebiegająca postać choroby, stwarza największe problemy diagnostyczne i największe ryzyko ciężkich powikłań tj. zespół aktywacji makrofagów (ang. MAS), występujący u ok 10% chorych [11].
2. **MIZS o początku nielicznostawowym (oligoarthritis)**- występuje u największej liczby chorych (50-65%) [5], szczyt zachorowań przypada na 2-4 rok życia, trzykrotnie częściej chorują dziewczynki.[13] Typ ten spełnia następujące kryteria: obejmuje od 1 do 4 stawów w trakcie pierwszych 6 miesięcy trwania choroby. Jeżeli do końca trwania choroby zajęte pozostaną 1-4 stawy to świadczy to o nielicznostawowym przetrwałym MIZS (ang. persistent oligoarthritis JIA). Rozszerzające MIZS (ang. extended oligoarthritis) występuje, gdy zapalenie obejmuje ponad 4 stawy po 6 miesiącach trwania choroby [10]. U ok 50% chorych w ciągu dwóch lat rozwija się zapalenie wielostawowe. Choroba najczęściej obejmuje duże stawy- staw kolanowy, skokowy, nadgarstek, staw łokciowy [12] i objawia się głównie opuchnięciem stawu, utykaniem lub przykurczami zgięciowymi bez znacznej bolesności. Ból pojawia się głównie rano po przebudzeniu lub podczas dłuższego unieruchomienia [13]. Postać ta rzadko manifestuje się poprzez objawy ogólne. Wyniki morfologii krwi mogą być prawidłowe, z niewielkim podwyższeniem markerów procesu zapalnego. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować: uraz, zapalenie septyczne, boreliozę, procesy rozrostowe. Pomocna może być punkcja stawu. Częstym schorzeniem towarzyszącym w MIZS o początku nielicznostawowym jest zapalenie błony naczyniowej oka (u ok. 15-20% chorych) [13]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka tego powikłania są: płeć żeńska, wczesny wiek zachorowania, obecność przeciwciał ANA [14]. Wskazane jest przesiewowe badanie okulistyczne u wszystkich dzieci chorujących na MIZS. Nierozpoznane zapalenie błony naczyniowej oka grozi poważnymi powikłaniami tj. zaćma, zmętnienie rogówki, a nawet utrata wzroku [13].
3. **MIZS o początku wielostawowym seronegatywnym (polyarthritis RF-)** - kryteria rozpoznania obejmują: zajęcie pięciu lub więcej stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania choroby oraz ujemny czynnik reumatoidalny. MIZS o początku wielostawowym seronegatywnym oraz seropozytywnym razem stanowią ok 20% wszystkich rozpoznań MIZS, a zapalenie seronegatywne jest rozpoznawane u 85% chorych z zapaleniem wielostawowym [16]. Podtyp ten najczęściej występuje w postaci dwóch nasileń: pierwsze w 2-4 roku życia, drugie w 6-12 roku życia [17]. Objawy kliniczne: zajęcie głównie dużych stawów (w tym podtypie częściej występuje zapalenie stawu biodrowego niż w podtypie seropozytywnym), zajęcie stawów przykręgosłupowych w odcinku szyjnym, drobnych stawów śródrečno-palcowych oraz międzypaliczkowych, początek choroby często naznaczony sztywnością poranną, występuje zapalenie naczyniówki (u ok 5-15% chorych) [16]. Badania morfologii krwi mogą wskazywać: wzrost leukocytów,

trombocytów, niedokrwistość mikrocytarną, dodatnie ANA [3]. Możliwe powikłania: deformacje kości i stawów, małożuchwie, osteoporoza [16].

4. **MIZS o początku wielostawowym seropozytywnym (polyarthritis RF+)** - zapalenie obejmuje pięć lub więcej stawów w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania choroby, a u chorego stwierdza się dodatni czynnik reumatoidalny. Częściej chorują dziewczynki rasy innej niż biała [10]. Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w późnym dzieciństwie (11-14r.ż.) [5,18], a obraz kliniczny pacjenta często przypomina RZS z dodatnim RF u dorosłych. Objawy kliniczne: najczęściej symetryczne zajęcie małych stawów (nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe) oraz dużych stawów [18], objawy ogólne tj. spadek masy ciała, uczucie zmęczenia, rzadziej stany podgorączkowe, gorączka. Często przebieg jest gwałtowny i prowadzi do powstania nadżerek kości [10], zrostów kości oraz deformacji typu "butonierek" lub "łabędzich szyjek" w stawach rąk oraz deformacje paluchów [18]. Wyniki morfologii krwi są podobne do MIZS o początku wielostawowym seronegatywnym z dodatkowo znacznym wzrostem wykładników stanu zapalnego. Powikłaniem występującym najczęściej są guzki reumatoidalne [10], rzadziej niż w zapaleniu seronegatywnym występuje zapalenie błony naczyniowej oka.
5. **MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. enthesitis-related arthritis)**- według definicji jest to zapalenie, które obejmuje stawy, przyczepy ścięgien lub więzadła [9]. Ponadto spełnia dwa lub więcej z następujących kryteriów: HLA-B27 dodatni / bóle w odcinku lędźwiowo-krzyżowym i ból kręgosłupa o charakterze zapalnym rozszerzony o obszar większy niż odcinek szyjny, bolesność palpacyjna krzyżowo-biodrowa / płeć męska i wystąpienie objawów powyżej 6 roku życia / krewny pierwszego stopnia cierpiący na chorobę powiązaną z HLA-B27 [9] /ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka/ ZZSK. Ten typ MIZS występuje trzykrotnie częściej u chłopców niż u dziewczynek, najczęściej powyżej 8. roku życia [5]. W ciągu pierwszych sześciu miesięcy najczęściej liczba zajętych stawów nie przekracza 4. Zapalenie obejmuje głównie duże stawy: kolanowy, skokowy, krzyżowo-biodrowy (zmiany widoczne w badaniu radiologicznym u ponad 1/3 pacjentów [15]), mostkowo-obojęczykowy oraz ścięgno Achillesa, przyczepy ścięgien okołokręgosłupowych[5]. Chorzy skarżą się na bóle pięt podczas chodzenia, przykurcze mięśni. Rozpoznanie stawiane jest najczęściej na podstawie obrazu klinicznego, badanie morfologii krwi może nie wskazywać nieprawidłowości, obecność antygenu HLA-B27 potwierdzi diagnozę, ale jego nieobecność jej nie wyklucza.
6. **Łuszczycowe młodzieńcze zapalenie stawów (psoriatic arthritis)**- według definicji jest to zapalenie stawów współwystępujące z wysypką łuszczycową (może wystąpić nawet kilka lat po pojawieniu się objawów zapalenia) lub dwoma z następujących objawów: onycholiza, łuszczyca w wywiadzie (pokrewieństwo I stopnia), zapalenie palców ("palce kielbaskowate") [17]. W tym podtypie zapalenie obejmuje głównie stawy rąk, nadgarstki, duże stawy kończyn dolnych, najczęściej występujące zmiany są asymetryczne. Gdy stwierdza się zapalenie stawów międzypaliczkowych dystalnych bardzo prawdopodobne jest właśnie łuszczycowe MIZS. Łuszczycowe młodzieńcze zapalenie stawów występuje w dwóch podtypach. Pierwszy jest podobny do nielicznostawowego MIZS, ale mogą w nim wystąpić zapalenia palców. Dotyka głównie dziewcząt z dodatnim ANA. Drugi podtyp jest podobny do MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, występuje częściej u starszych dzieci i u chłopców.[12] Choroba zwykle poprzedza łuszczycę w dorosłości [19].
7. **Nie zróżnicowane MIZS (undifferentiated arthritis)** - ten podtyp jest rozpoznawany, gdy zostaną spełnione kryteria dwóch lub więcej innych podtypów jednocześnie lub gdy zapalenie nie spełnia kryteriów żadnego z nich.

ETIOPATOGENEZA

Rozwój MIZS jest oparty na interakcjach pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi (płeć, allele HLA, geny kodujące), wpływem środowiska (stres, infekcje jelitowe, zapalenie wątroby typu B, świnka, różyczka wirus Epsteina-Barr, zakażenia chlamydiami oraz mykoplazmą[17]) oraz układem immunologicznym [2]. Ważnym czynnikiem jest również mikrobiota jelitowa [17]. Wciąż nie zostało dowiedzione w jaki dokładnie sposób interakcje między czynnikami środowiskowymi, a genetycznymi zaburzają równowagę w układzie immunologicznym [2]. Badania utrudnia dodatkowo heterogeniczność poszczególnych podtypów choroby.

Rozwój zapalenia wynika z zaburzenia równowagi pomiędzy prozapalnymi Th1 i Th17, a przeciwzapalnymi limfocytami Th10[6]. Prozapalne Th1 i Th17, po rozpoznaniu autoantygenów stawów zaczynają proliferować i produkować cytokiny prozapalne (IL-10, INF-gamma). Dodatkowo hamują produkcję IL-10 (przeciwzapalna). Prozapalna IL-17 zwiększa produkcję IL-6, MMP 1,3, IL-8 przez synowioocyty co potęguje proces zapalny [2]. Wzrost stężenia chemokin w płynie maziowym powoduje zwiększenie ilości Th1 w obrębie stawu. Opisane procesy prowadzą do aktywacji i różnicowania neutrofilów, zwiększonej migracji makrofagów oraz zwiększenia aktywności monocytów, które produkują prostaglandyny i metaloproteinazy. Jak wspomniano wyżej istnieje szereg różnic w patogenezie poszczególnych podtypów. W rozwoju podtypu o początku nielicznostawowym, wielostawowym i łuszczycowym kluczową rolę odgrywa IL-17 oraz cytokiny i metaloproteinazy, w MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych najistotniejsze są IL-23, IL-22, IL-10 oraz czynnik martwicy nowotworów, natomiast trwała aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej leży u podłoża patogenezy postaci uogólnionej MIZS [8]. Różnice w zawartości procentowej Th1 w płynie stawowym w poszczególnych podtypach choroby wpływają na różnorodność objawów i odpowiedź na zastosowane leczenie [2].

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka MIZS jest złożona i kilkietapowa. Nie istnieją specyficzne testy potwierdzające rozpoznanie choroby. Badania morfologii krwi, wykładników stanu zapalnego, serologiczne tj. czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwjadrowe, przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi są pomocne w ocenie aktywności toczącego się procesu zapalnego oraz w rozróżnianiu podtypów MIZS [25]. Badanie mikrobiologiczne należy wykonać w celu wykluczenia możliwej przyczyny zakaźnej zapalenia stawów. Ważną częścią prowadzonej diagnostyki jest też badanie molekularne antygenów zgodności tkankowej HLA.

Diagnostyka obrazowa obejmuje badanie USG, MR, TK, RTG oraz scyntygrafii zajętych stawów [5]. Ultrasonografia i rezonans magnetyczny z kontrastem to najlepsze badania obrazowe uwidaczniające aktywny proces zapalny oraz pozwalające oceniać skuteczność terapii [24]. USG chorego może ukazać liczne nieprawidłowości tj. wysięk stawowy, pogrubienie i zapalenie błony maziowej, zapalenia przyczepów ścięgien, a także umożliwia precyzyjne podanie glikokortykosteroidów [6]. Złotym standardem w diagnostyce chorych z MIZS pozostaje rezonans magnetyczny z kontrastem, który jest badaniem najczulszym zbiorczej oceny tkanek miękkich i kości. Zdjęcia rentgenowskie są pomocne w obrazowaniu zmian kostnych tj. nadżerki, deformacje kości, zrosty kostne, osteoporoza okołostawowa, geody. Aby ocenić stan kliniczny chorego należy użyć kwestionariusza CHAQ (do określenia niepełnosprawności i dyskomfortu) [29], a ocena kliniczna poprawy jest wykonywana na podstawie kryteriów Gianniniego [5].

CZYNNIKI ZŁEGO ROKOWANIA

Przed wyborem odpowiedniej ścieżki terapeutycznej należy ocenić przebieg procesu zapalnego oraz obecność czynników złego rokowania:

UMIZS- utrzymywanie objawów zapalenia ogólnoustrojowego przez 6 miesięcy, zajęcie przez stan zapalny stawu biodrowego, widoczne zniszczenia w obrazie RTG stawu krzyżowo-biodrowego, konieczność stosowania GKS ogólnoustrojowo,

MIZS o początku nielicznostawowym- wysokie wartości wskaźników stanu zapalnego, objęcie zapaleniem stawu biodrowego, skokowego, nadgarstkowego oraz zmiany zapalne w odcinku szyjnym kręgosłupa, w RTG widoczne zmiany tj. nadżerki kostne, zwężenia szpar stawowych,

MIZS o początku wielostawowym- dodatnie RF, anty-CCP, widoczne w RTG zmiany zaburzające pracę stawów, zapalenie w stawach biodrowych oraz w odcinku szyjnym kręgosłupa [32-33].

LECZENIE

Obecna terapia MIZS opiera się na strategii T2T (ang. treat to target), której celem jest uzyskanie remisji. W terapii MIZS wykorzystuje się leki z następujących grup: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), glikokortykosteroidy (GKS), oraz leki biologiczne. Nie istnieje w pełni skuteczny schemat leczenia MIZS, kluczowe jest rozpoznanie podtypu MIZS oraz odpowiednie połączenie wyżej wymienionych grup w taki sposób, aby uzyskać jak najlepszy efekt terapeutyczny. Leczenie rozpoczyna się od NLPZ (szybki efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny), a następnie włącza się leki modyfikujące przebieg choroby (najczęściej MTX) i/lub GKS podawane dostawowo (istotne w leczeniu zapalenia błony maziowej) [2]. Należy włączyć leczenie LMPCh tuż po rozpoznaniu choroby, a NLPZ w chwili wystąpienia pierwszych objawów [32]. W tym rozdziale opisane zostaną wyżej wymienione grupy leków oraz leczenie poszczególnych podtypów MIZS.

1. **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).** Działanie tej grupy leków polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX-1 oraz COX-2), co hamuje syntezę prozapalnych prostaglandyn. Dodatkowo NLPZ aktywują produkcję przeciwzapalnych lipooksyn oraz hamują NF- κ B, co wpływa na proces transkrypcji prozapalnych cytokin [22, 34]. NLPZ działają przeciwgorączkowo, przeciwbólowo (w mniejszych dawkach) oraz przeciwzapalnie (w większych dawkach). Do najczęściej używanych leków z tej grupy zalicza się: ibuprofen (5–10 mg/kg/dawka, 3–4 razy dziennie, max 2,4g na dzień, powyżej 3. miesiąca życia), naproksen (10 mg/kg/dawkę, do 1 g na dzień, >2 roku życia), indometacyna (0,5–1 mg/kg/dawkę, max 200mg na dzień, powyżej 1. miesiąca życia), diklofenak (0,5–3 mg/kg/d w 3 dawkach podzielonych), ketoprofen (3x50mg, powyżej 16. roku życia) [27].
2. **Glikokortykosteroidy (GKS).** Wykazują one najsilniejsze działanie przeciwzapalne, dzięki wielokierunkowym zmianom jakie powodują. Jednocześnie generują największą ilość działań niepożądanych. Zróżnicowany mechanizm działania polega na: modyfikacji transkrypcji genów kodujących białka prozapalne czy też genów kodujących białka wpływające na proliferację komórki, hamowaniu syntezy licznych cytokin prozapalnych, zmianie napięcia i przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych, hamowaniu migracji makrofagów, udziale w procesach prowadzących do spadku ilości kwasu arachidonowego (co prowadzi do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych) [35]. Droga podania GKS zależy głównie od postaci choroby i stopnia nasilenia procesu zapalnego. Dostawowo podaje się GKS w przypadkach aktywnego stanu zapalnego stawów. Najczęściej stosowane są wówczas: heksacetonid triamcynolonu (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem), betametazon, octan triamcynolonu, metyloprednizolon. Zalecane są maksymalnie cztery podania w ciągu roku do jednego stawu [27]. Lokalne iniekcje stawowe kortykosteroidów są skuteczne w zapaleniu błony maziowej i mogą być lekiem pierwszego rzutu w zapaleniu skąpostawowym samodzielnie lub jako dodatek do leków modyfikujących przebieg choroby. GKS o działaniu systemowym podaje się doustnie lub dożylnie w najmniejszych skutecznych dawkach, głównie w podtypie UMIZS w celu łagodzenia objawów ogólnoustrojowych tj. gorączka, zmiany skórne. Często stosowane są jako “terapia pomostowa” podczas włączania do leczenia LMPCh, aż rozwinie się ich działanie (maksymalnie 3 miesiące). Doustne GKS to m.in. prednizon (0,05–2 mg/kg/d) podawany do ok 2 tyg, po czym stopniowo zmniejsza się dawkę. Do dożylnie podawanych GKS zaliczamy metyloprednizolon (15–30 mg/kg, w 50–250 ml 0,9% NCl w 30 min do 4 h / 2–3 dni w tyg). Podczas podawania należy monitorować ciśnienie krwi i inne parametry w równych odstępach czasu do zakończenia podawania wlewu. Dożylnie GKS podaje się w przypadku nasilonego stanu zapalnego, wyłącznie przy jednoczesnej profilaktyce zapalenia błony śluzowej żołądka [27].
3. **Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD).** Regulują one przebieg odpowiedzi immunologicznej, co spowalnia bądź uniemożliwia uszkodzenia układu ruchu chorego. ACR (American College of Rheumatology) zaleca stosowanie tej grupy leków, a zwłaszcza metotreksatu, leflunomidu i sulfalazyny we wczesnych stadiach choroby [36]. Metotreksat (MTX) jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu MIZS, ma wysoką skuteczność i może być stosowany we wszystkich podtypach choroby. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej, co powoduje zmniejszenie produkcji nukleotydów niezbędnych do syntezy DNA [37]. Zalecane jest podawanie leku w monoterapii, najlepiej podskórnie 1 \times /tydz. w dawce 10–20 mg/m² pc [27].

Efekt terapeutyczny może być dostrzegalny po upływie 2-3 tyg. terapii, a leczenie powinno być kontynuowane przez kolejne 6-12 miesięcy [17]. Wykazano, że małe dawki metotreksatu przywracają prawidłowy wpływ szpiku kostnego na kości. Lek ten zmniejsza uwalnianie czynników prozapalnych tj. IL-1, IL-6, hamuje proliferację limfocytów oraz zwiększa uwalnianie przeciwzapalnej adenozyiny. Możliwe działania niepożądane to dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które mogą wystąpić u ok 1/3 pacjentów [21]. Kwas foliowy w dawce 1mg/kg/dzień należy stosować, aby zapobiec działaniom niepożądanym MTX takim jak: zahamowanie czynności szpiku kostnego, wypadanie włosów, nudności [17]. Leflunomid- jest stosowany w przypadkach nietolerancji metotreksatu. Jego działanie polega na zahamowaniu produkcji pirymidyn, co zmniejsza proliferację limfocytów [21]. Sulfalazyna wykorzystywana jest głównie w MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. ERA), ale jest nieskuteczna, gdy zapalenie obejmuje stawy krzyżowo-biodrowe [2]. Podawana jest doustnie w dawce 30–50 mg/kg mc/dobę [27], jest gorzej tolerowana przez organizm niż metotreksat[22]. Udowodniono, że podawana wraz z metotreksatem zmniejsza stosunek RANKL do osteoprotegeryny[38]. Kolejne dwa leki- chlorochina i cyklosporyna A są rzadziej wykorzystywane w terapii MIZS. Chlorochina stosowana jest najczęściej podczas remisji, nie zapobiega zmianom w strukturze stawów. Cyklosporyna A- głównie wykorzystywana w terapii skojarzonej podczas leczenia zespołu aktywacji makrofagów [22].

4. **Leki biologiczne.** Wprowadzenie tej grupy leków do terapii MIZS u chorych z aktywną chorobą i brakiem odpowiedniej odpowiedzi na zastosowane leczenie było przełomowe, a obecnie uważa się je za najskuteczniejsze w leczeniu MIZS pod wieloma względami. Najlepsze efekty terapeutyczne ich działania tj. zahamowanie rozwoju choroby oraz zapobieganie powstawaniu trwałych uszkodzeń stawów uzyskuje się podczas długotrwałej terapii, rozpoczętej we wczesnej fazie choroby. [22]. Obecnie za najskuteczniejszą grupę leków w terapii MIZS uważa się inhibitory TNF- α [2]. Etanercept (ETN) należy do grupy inhibitorów TNF- α i jest rekombinowanym białkiem, które posiada receptor wiążący TNF- α . Wpływ TNF- α na rozwój MIZS polega na aktywacji licznych komórek prozapalnych (monocytów, komórek śródbłonka, leukocytów), zwiększeniu uwalniania cytokin prozapalnych [40]. ETN stosowany jest w dawce 0,8 mg/kg/tydzień lub w dwóch dawkach podzielonych, maksymalnie 50mg/tydzień, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem[39]. Podawany jest podskórnie, ze względu na częste działania niepożądane w miejscu podania sugeruje się częstą zmianę miejsca wkłucia [17]. Wskazania do stosowania: chorzy powyżej 2 r.ż. z podtypem wielostawowym MIZS w stadium umiarkowanym lub ciężkim, chorzy powyżej 2 r.ż. cierpiący na skąpostawowy podtyp MIZS, którzy uzyskali niesatysfakcjonującą odpowiedź na terapię metotreksatem. W Europie stosowany jest również u chorych powyżej 12-stego roku życia w podtypie MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz z łuszczycowym młodzieńczym zapaleniem stawów. Liczne badania prowadzone w różnych ośrodkach na świecie potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omawianego leku oraz zwiększoną skuteczność terapii skojarzonej ETN i MTX w porównaniu z monoterapią etanerceptem[23]. Kolejnym lekiem z grupy inhibitorów TNF- α jest adalimumab (ADA), będący przeciwciałem monoklonalnym wiążącym krążące oraz związane z błoną TNF- α [21]. Stosowany jest u pacjentów z masą ciała poniżej 30 kg: 20 mg/co dwa tygodnie, z masą ciała powyżej 30 kg: 40 mg/co dwa tygodnie. Najczęściej używa się go w skojarzeniu z metotreksatem, rzadziej w monoterapii. Wskazania do stosowania ADA: chorzy > 2 r.ż. z aktywnym wielostawowym MIZS, chorzy na MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych \geq 6 r.ż., u których dotychczasowa terapia nie przyniosła oczekiwanych skutków, chorzy z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka powyżej 2 r.ż. Skuteczność działania leku potwierdziły randomizowane wieloośrodkowe badania, które objęły 171 dzieci w wieku powyżej 4 r.ż. cierpiące na wielostawowy podtyp MIZS. Grupa była podzielona na dzieci leczone wyłącznie ADA oraz leczone w skojarzeniu z MTX. Po 16-stu tygodniach stosowania 94% pacjentów leczonych terapią skojarzoną i 74% chorych otrzymujących wyłącznie adalimumab osiągnęło satysfakcjonujący wynik leczenia. Dodatkowo wskaźnik zaostrzeń choroby był wyższy w grupie z monoterapią (43%) w porównaniu do grupy przyjmującej oba leki (37%) [41]. Kolejnym lekiem biologicznym z grupy inhibitorów TNF- α jest infliksymab (IFX). Stosowany w dawce 5–10 mg/kg/mies (maksymalnie 200mg/miesiąc). W chorobach reumatycznych ma obecnie zastosowanie jedynie w leczeniu osób dorosłych [23]. Najczęściej używany jest podczas leczenia: zapalenia błony naczyniowej oka, łuszczykowego zapaleniu stawów, nieswoistych zapaleniach jelit. Terapia skojarzona z użyciem metotreksatu ma większą skuteczność [17]. Golimumab (GOL) jest rekombinowanym ludzkim

przeciwciałem przeciw TNF- α , stosowanym od niedawna w leczeniu podtypu wielostawowego MIZS u dzieci powyżej 2 roku życia, u których terapia metotreksatem nie przyniosła oczekiwanych skutków [23]. Tocilizumab (TCZ) jest rekombinowanym, humanizowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z IL-6. Wykorzystywany w terapii u dzieci z aktywną postacią systemową MIZS, u których wcześniejsze leczenie NLPZ i GKS nie przyniosło skutków oraz u dzieci z wielostawowym zapaleniem, które nie odpowiedziały w odpowiedni sposób na leczenie metotreksatem[[17, 23, 39]. Badania wskazują na jego skuteczność w leczeniu ciężkiego zapalenia błony naczyniowej oka jako powikłania MIZS [42]. Jest stosowany powyżej 2 r.ż., w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem, w dawce: ≤ 30 kg 10 mg/kg przez 2–4 tygodnie, a ≥ 30 kg: 8 mg/kg przez 2–4 tygodnie. Maksymalna dawka wynosi 400 mg [17, 23, 39]. Anakinra (ANR) to antagonistą IL-1, podawana podskórnie, raz dziennie w dawkach: gdy masa ciała wynosi poniżej 50 kg - 1-2mg/kg, gdy masa ciała wynosi powyżej 50kg – 100 mg/dobę. Lek stosowany jest od 8 miesiąca życia, u chorych z systemową postacią MIZS, z objawami ogólnoustrojowymi, w stadium umiarkowanym do ciężkiego, gdy leczenie NLPZ i GKS nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Może być używany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby bądź lekami przeciwzapalnymi. Możliwym działaniem niepożądanym jest bolesność w miejscu wstrzyknięcia leku [17,23]. Abatacept (ABC) jest selektywnym modulatorem stymulacji komórek T, dodatkowo wykazano, że zmniejsza on proliferację komórek T oraz hamuje produkcję TNF- α , interferonu- γ i IL-2[43]. Dawkowanie: u pacjentów od 6 do 17 lat z wagą poniżej 75kg- 10mg/kg, a u pacjentów ważących powyżej 75kg- obowiązuje dawkowanie jak u dorosłych- 1000mg. ABC wykorzystywany jest w terapii MIZS o podtypie wielostawowym u dzieci, które miały niewystarczającą odpowiedź na inne leki biologiczne, w tym co najmniej jeden lek z grupy inhibitorów TNF. Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem[17,39]. Rituksymab (RTX) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20 na powierzchni komórek B, podawanym dożylnie w dawce 375 mg/m² po uprzednim podaniu metyloprednizolonu. Obecnie nie ma wskazań do stosowania leku u dzieci chorych na MIZS, kiedyś używany, w ciężkim przebiegu choroby, gdy konwencjonalne terapie nie przynosiły efektów terapeutycznych. Tofacitinib jest inhibitorem enzymów JAK 1 i JAK 3, przez co zaburza szlak JAK-STAT wpływając na zaburzenia transkrypcji genów. W efekcie zmniejsza stężenie mediatorów stanu zapalnego. Stosowany jest w opornym na leczenie wielostawowym oraz uogólnionym MIZS [2,45].

5. **Autologiczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych** jest stosowane w MIZS o bardzo ciężkim przebiegu, gdy dotychczasowa terapia nie przyniosła skutków, a choroba pozostaje aktywna, zauważalna jest nietolerancja leczenia, obecne są objawy toksyczności leków czy pojawienie się MAS. Obecnie ta forma terapii stosowana jest rzadko ze względu na szeroko stosowane leczenie biologiczne [27].
6. **Leczenie chirurgiczne** jest wykorzystywane, gdy przewlekły stan zapalny doprowadził do trwałych zmian niereagujących na inne metody leczenia. Zabiegi dotyczą najczęściej błony maziowej i tkanek okołostawowych, znacznie rzadziej kości. Synowektomia (usunięcie zmienionej błony maziowej) przynosi ulgę w bólu, zmniejsza obrzęk stawu, poprawia zasięg ruchu i obniża ryzyko trwałego uszkodzenia stawu. Tenosyektomia (usunięcie zmienionych pochewek ścięgniętych) zapobiega zerwaniu ścięgna, poprawia jego wytrzymałość. Epifizjodeza to metoda leczenia nierówności kończyn, polegająca na zahamowaniu płytki nasadowej w kości kończyny dłuższej. Metody chirurgiczne nie są często wykorzystywane [24].
7. **Fizjoterapia** oparta na kinezyterapii i fizykoterapii ma na celu utrzymanie prawidłowej masy mięśniowej, zapobieganie przykurczom stawów, ułatwienie wykonywania codziennych czynności, a co za tym idzie poprawienie jakości życia. Ważne jest, aby fizjoterapia została włączona jak najwcześniej i została dostosowana do możliwości chorego. Sporty aerobowe tj. pływanie, jazda na rowerze dzięki wzmocnieniu siły mięśniowej i kondycji mają pozytywny wpływ na łagodzenie bólu u chorych na MIZS [24].

POWIKŁANIA

Istnieje szereg powikłań MIZS:

- **Zespół aktywacji makrofagów** najczęściej występuje w MIZS o początku ogólnoustrojowym (ok 30-40% przypadków) [30]. Pojawia się w wyniku wzmożonej i niekontrolowanej aktywacji układu

immunologicznego objawiającej się nadmierną aktywacją i proliferacją limfocytów T oraz makrofagów, skutkującymi wytworzeniem dużej ilości cytokin prozapalnych [31]. W wyniku tych procesów komórki naciekają szpik kostny, wątrobę oraz śledzionę [2]. Rozpoznanie można postawić, gdy spełnione są następujące kryteria u pacjenta z rozpoznaniem ogólnoustrojowym MIZS (według EULAR/ACR/PRINTO 2016): stężenie ferrytyny wynosi ponad 684 ng/ml, dodatkowo spełnione są co najmniej 2 z poniższych warunków: liczba płytek $\leq 181\ 000/\mu\text{l}$, triglicerydy $>156\ \text{mg/dl}$, AspAT $>48\ \text{IU/l}$, fibrynogen $\leq 360\ \text{mg/dl}$ [27]. Dodatkowe objawy wskazujące na MAS: wysoka gorączka, żółtaczką, nieprawidłowości OUN, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, skaza krwotoczna, koagulopatia, niewydolność wątroby [30]. Objawy mogą rozwijać się gwałtownie i prowadzić do niewydolności wielonarządowej [27].

- **Zaburzenia wzrastania** wynikają z przewlekłego stanu zapalnego w stawach oraz stosowania glikokortykosteroidów. Mogą pojawić się bardzo wcześnie, aby im zapobiec podaje się hormon wzrostu. Częstość powikłań MIZS są również rozbieżności w długościach kończyn dolnych, które wynikają ze wzmożonego ukrwienia, a co za tym idzie odżywienia nasad kości sąsiadujących z zajęтым zapaleniem stawem kolanowym [27].
- **Osteoporoza** wynika z przewlekłego stanu zapalnego, wykorzystywania GKS w terapii MIZS, zmniejszonej aktywności fizycznej i ekspozycji na światło słoneczne, dużej ilości cytokin prozapalnych [12].
- **Amyloidoza** - najczęściej dotyczy chorych na układową postać MIZS, wynika z nadmiernej produkcji amyloidu A będącego białkiem ostrej fazy [27].
- **Zniszczenie stawu biodrowego**
- **Zapalenie błony naczyniowej oka (uveitis)** występuje najczęściej obuocznie i obejmuje głównie przednią część błony naczyniowej. Początek bywa bezobjawowy, może pojawić się przed wystąpieniem zapalenia stawów, co obliuguje do rutynowych badań okulistycznych u dzieci z podejrzeniem MIZS [10]. Do wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka predysponują w szczególności: młody wiek zachorowania (przed 4 rokiem życia), płeć żeńska, występowanie przeciwciał przeciwjądrowych. Nielezione zapalenie błony naczyniowej oka może skutkować odkładaniem się wapnia w rogówce, a nawet ślepotą [10].

PODSUMOWANIE

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to heterogenna grupa przewlekłych chorób reumatycznych dzieci, która jest obiektem zainteresowań naukowców na całym świecie. Choroba ma najczęściej podłoże autoimmunologiczne, a jej rozwój jest oparty na szeregu interakcji komórek układu odpornościowego prowadzących do powstania stanu zapalnego. Różnorodność objawów wymaga pogłębionej diagnostyki z uwzględnieniem różnych podtypów choroby. Wczesne rozpoznanie, włączenie odpowiedniego, często złożonego leczenia opartego na strategii 2T2 może zapobiec powstawaniu nieodwracalnych zmian w układzie ruchu oraz licznym powikłaniom. Prowadzenie agresywnej terapii, dostawowe podawanie GKS oraz stosowanie leków biologicznych sprawiły, że osiągnęte są większe odsetki remisji. Niestety u chorych obciążonych czynnikami złego rokowania leczenie może nie doprowadzić do remisji choroby, której objawy pogarszają jakość życia. Wprowadzenie leków biologicznych okazało się przełomowym w zahamowaniu rozwoju choroby, zapobieganiu trwałym uszkodzeniom stawów oraz powikłaniom. Nadzieją dla chorych są liczne badania szlaków prowadzących do powstawania stanu zapalnego oraz nowych leków mogących skutecznie je przerywać, zatrzymując rozwój MIZS.

Bibliografia:

[1] Martini, A., Lovell, D.J., Albani, S. *et al.* Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers* **8**, 5 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00332-8>;

- [2] Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Aug 23;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464;
- [3] McCurdy D, Parsa MF. Updates in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Adv Pediatr.* 2021 Aug; 68:143-170. doi: 10.1016/j.yapd.2021.05.014. PMID: 34243850;
- [4] d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Mar 12;19(1):28. doi: 10.1186/s12969-021-00521-5. PMID: 33712046; PMCID: PMC7953722;
- [5] Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatr Dypl.* 2012;16(2):23-32;
- [6] Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. [Updated 2022 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605>;
- [7] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.2.1>;
- [8] Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4. PMID: 21684384;
- [9] Hou X, Qu H, Zhang S, Qi X, Hakonarson H, Xia Q, Li J. The Multi-Omics Architecture of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Cells.* 2020 Oct 15;9(10):2301. doi: 10.3390/cells9102301. PMID: 33076506; PMCID: PMC7602566;
- [10] Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):657-674. doi: 10.1016/j.pcl.2018.03.005. PMID: 30031492;
- [11] Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):691-709. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.005. PMID: 30031494;
- [12] Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Apr;59(2):301-27. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.014. PMID: 22560572;
- [13] Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev.* 2012 Jul;33(7):303-13. doi: 10.1542/pir.33-7-303. PMID: 22753788;
- [14] Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Apr 27;14(1):27. doi: 10.1186/s12969-016-0088-2. PMID: 27121190; PMCID: PMC4848803;
- [15] Rosenthal A, Janow G. Enthesitis-Related Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev.* 2019 May;40(5):256-258. doi: 10.1542/pir.2017-0177. PMID: 31043447;
- [16] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.2.3>;
- [17] Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017 Apr 5;34(2):90-101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111. PMID: 28418334; PMCID: PMC5394305;
- [18] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.2.3.2>;

- [19] Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 May;8(2):317-32. doi: 10.1016/s0950-3579(94)80021-9. PMID: 8076390;
- [20] Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):523-529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417. PMID: 28538013;
- [21] Onel K, Rumsey DG, Shenoi S. Juvenile Idiopathic Arthritis Treatment Updates. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):545-563. doi: 10.1016/j.rdc.2021.07.009. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34635291;
- [22] Dąbkowska K, Wojdas M, Winsz-Szczotka K. Juvenile idiopathic arthritis – diagnostic and therapeutic procedures. *Farmacja Polska* 2019. 75. 34-43. 10.32383/farmpol/116306;
- [23] Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Jul;20(7):725-740. doi: 10.1080/14712598.2020.1733524. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32116038;
- [24] Bovid KM, Moore MD. Juvenile Idiopathic Arthritis for the Pediatric Orthopedic Surgeon. *Orthop Clin North Am*. 2019 Oct;50(4):471-488. doi: 10.1016/j.ocl.2019.06.003. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31466663;
- [25] Garner AJ, Saatchi R, Ward O, Hawley DP. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review of Novel Diagnostic and Monitoring Technologies. *Healthcare (Basel)*. 2021 Dec 4;9(12):1683. doi: 10.3390/healthcare9121683. PMID: 34946409; PMCID: PMC8700900;
- [26] Giancane G, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Treatment of juvenile idiopathic arthritis: what's new? *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Sep;31(5):428-435. doi: 10.1097/BOR.0000000000000632. PMID: 31169547;
- [27] <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.87.4.1.1.#127130>;
- [28] Erkens R, Esteban Y, Towe C, Schulert G, Vastert S. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Refractory Arthritis, Recurrent Macrophage Activation Syndrome and Chronic Lung Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):585-606. doi: 10.1016/j.rdc.2021.06.003. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34635293;
- [29] Romicka AM, Ruperto N, Gutowska-Gregorczyk G. The Polish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp. Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):121-125;
- [30] Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26314788;
- [31] Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 561– 6;
- [32] Smolewska E., Żuber Z.: Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie. *Via Medica*. 2016, 2(1): 14–20;

- [33] Rutkowska-Sak L., Wiland P.: Ocena aktywności przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia News*. 2016, 1: 193–202;
- [34] Woróń J, Wordliczek J, Dobrogowski J.: Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie* 2011, 6(183): 55–63;
- [35] Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A.: Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, 3(5): 347–358;
- [36] Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children Zaripova et al. *Pediatric Rheumatology* (2021) 19:135 Page 13 of 14 receiving biologic medications. *Arthritis care & research*. 2013;65(10):1551– 63;
- [37] Adams A, Lehman TJ Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 7: 612-616;
- [38] Lien G., Ueland T., Godang K., Selvaag A.M., Førre Ø.T., Flatø B.: Serum levels of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor -κB ligand in children with early juvenile idiopathic arthritis: a 2-year prospective controlled study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010, 8: 30. doi: 10.1186/1546-0096-8-30;
- [39] Ho ACH, Wong SN, Leung LCK, Chan WKY, Chong PCY, Tse NKC, Yeung RHM, Kong SY, Lee KP. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in juvenile idiopathic arthritis of polyarticular course, enthesitis-related arthritis, and psoriatic arthritis: a consensus statement. *Hong Kong Med J*. 2020 Feb;26(1):56-65. doi: 10.12809/hkmj198195. PMID: 32077861;
- [40] McInnse I, Schett G Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 7: 612-616;
- [41] Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359:810–820;
- [42] Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 22]; 43:2183–2188;
- [43] Maggi L, Cosmi L, Simonini G, et al. T cell subpopulations in juvenile idiopathic arthritis and their modifications after biotherapies. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1141–1144. Elsevier B.V.;
- [44] <https://en.wikipedia.org/wiki/Tofacitinib>;