Zane Dāvidsone

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

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – pediatrija, bērnu reimatoloģija

Rīga, 2018

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Zane Dāvidsone

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

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – pediatrija, bērnu reimatoloģija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med. profesore **Valda Staņēviča**

Rīga, 2018

ANOTĀCIJA

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir biežākā reimatoloģiskā slimība bērnu vecumā, kuras gadījumā iekaisums var skart jebkuru locītavu, tostarp arī temporomandibulārās locītavas (TML). Šo locītavu iekaisums var radīt ilgtermiņa sekas – dentofaciālus bojājumus un funkcionālus traucējumus, kas būtiski ietekmē pacienta dzīves kvalitāti. Zelta standarts temporomandibulāro locītavu artrīta diagnostikā ir magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI) ar kontrastvielu, kas ir invazīva, dārga metode. Lai noskaidrotu JIA slimnieku grupu, kuriem ir indikācijas MRI veikšanai, nepieciešams noskaidrot tos faktorus, kas ietekmē TML artrīta attīstību, kā arī zināt, kuri no subjektīvajiem un/vai objektīvajiem simptomiem biežāk asociējas ar artrīta atradi MRI.

Darba mērķis bija 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.

Pētījums bija prospektīvs, šķērsriezuma, veidots no četrām daļām: 1) analizēti pacientu grupas demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji; 2) noteikti TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori, tai skaitā HLA II klases alēles pacientu grupās ar TML artrīta pazīmēm MRI un bez tām; 3) analizēti subjektīvie un objektīvie simptomi un to saistība ar MRI; 4) analizēti MRI rezultāti un to atšķirības JIA pacientiem ar un bez TML artrīta subjektīvajiem un/vai objektīvajiem simptomiem.

Pētījumā tika iekļauts 91 JIA patients, kuriem laikā no 2010. līdz 2015. gadam veikts MRI ar kontrastvielu: 80 pacienti bija ar subjektīviem un/vai objektīviem TML artrīta simptomiem, bet 11 pacienti – bez simptomiem (asimptomātiski). TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori, tai skaitā HLA II klases alēles, tika analizētas atkarībā no MRI atrades – 72 pacientiem tika konstatētas TML artrīta pazīmes, 19 pacientiem to nebija. Pētījuma pacientiem un 100 veselu indivīdu kontroles grupai tika veikta HLA II klases alēļu DRB1, DQA1, DQB1 genotipēšana. Līdz šim nav veikti pētījumi par HLA II klases alēlēm JIA slimniekiem ar TML artrītu.

No visiem demogrāfiskiem, slimību raksturojošiem klīniskiem un laboratoriskiem TML artrīta attīstību ietekmējošajiem faktoriem CRP bija statistiski ticami augstāks pacientu grupā ar artrīta MRI atradi. Tika konstatēts, ka JIA ar TML artrītu pastāv ģenētiska predispozīcija. Risks TML artrīta attīstībai bija pacientiem ar alēlēm DRB1*07:01, DRB1*13:01, DRB1*15:01, savukārt aizsargājoša ietekme bija alēlēm DRB1*08:01,

DRB1*16:01, DRB*17:01 un DQB1*06:01. Tika konstatēts, ka DQA1*05:01, DQB1*03:01 un DRB*11:01 alēlēm ir mazāka saistība ar risku attīstīties hroniskām artrīta izmaiņām TML.

Vērtējot subjektīvos un objektīvos simptomus pacientu grupās ar dažādu MRI atradi, tika noskaidrots, ka ticami vairāk subjektīvo un objektīvo sūdzību bija grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju MRI. Saistība starp pozitīvu MRI atradi un demogrāfiskajiem, klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem tika noteikta, izmantojot loģistiskās regresijas modeli, kurā objektīvo simptomu skaits statistiski ticami prognozēja pozitīvu MRI atradi – objektīvo simptomu skaitam pieaugot par vienu simptomu, varbūtība, ka būs pozitīva MRI atrade, pieauga 2,3 reizes.

JIA slimniekiem ar subjektīviem un/vai objektīviem TML artrīta simptomiem MRI atradē biežāk nekā asimptomātiskajiem slimniekiem bija aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombinācija.

Pētījuma rezultāti var palīdzēt TML artrīta diagnostikā un terapijas taktikas izvēlē slimniekiem ar juvenilu idiopātisku artrītu.

SUMMARY

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most frequent rheumatologic disease in childhood. Any joint can be involved and also temporomandibular joints (TMJ). Longterm consequences of inflammation in these joints can be growth disturbances with changes in shape and appearance and functional impairment of dentofacial region what in turn can lead to reduced quality of life. Magnetic resonance imaging (MRI) with contrast enhancement is the golden standard for diagnostics of TMJ arthritis. It is invasive and expensive method. To clarify those JIA patients who have indications for MRI it is important to understand factors what influence development of TMJ arthritis and also to know what subjective and/or objective symptoms are reflecting MRI findings.

The objective of our study was to determine factors what influence development of TMJ arthritis including demographic, disease characterising clinical, laboratory and genetic factors and also to determine those clinical – subjective and objective symptoms what are connected with radiological symptoms.

The study was prospective, cross sectional study consisting from four parts: 1) demographic and disease characterising clinical data of JIA patients group where analysed; 2) to determine factors what influences TMJ arthritis development different factors, including HLA II class alleles where analysed in two main study groups – with MRI findings consistent with TMJ arthritis and those without signs of arthritis in MRI; 3) patients subjective and objective TMJ symptoms where analysed in connection with MRI; 4) MRI results where analysed and compared in patients with TMJ arthritis symptoms and without them (asymptomatic patients).

91 JIA patients where included in the study to whom MRI of TMJ with contrast enhancement was done from years 2010 to 2015. 80 patients had subjective and/or objective TMJ arthritis symptoms and 11 JIA patients without symptoms where included. Factors what influence TMJ arthritis development including HLA II class alleles where analysed in two main groups according to MRI findings – 72 patients had MRI findings consistent with TMJ arthritis (MRI positive group) and 19 patients where with no arthritis signs in MRI (MRI negative group). HLA II class alleles DRB1, DQA1, DQB1 where genotyped in 91 JIA patients group and 100 healthy controls.

From all demographic, disease characterising clinical and laboratory factors the only one who was statistically significant higher in MRI positive group was C-reactive protein (CRP). We found that there is genetic predisposition for development of TMJ arthritis. Till this there has been no studies about HLA II class alleles in JIA patients with TMJ arthritis. In

our study risk for development of TMJ arthritis was found to be in patients with alleles DRB1*07:01, DRB1*13:01, DRB1*15:01. Alleles DRB1*08:01, DRB1*16:01, DRB*17:01 and DQB1*06:01 were found to be associated with less risk for development of TMJ arthritis. Alleles DQA1*05:01, DQB1*03:01 and DRB*11:01 were found to be connected with less risk for chronic inflammatory signs development in TMJ.

It was found that there were more subjective and objective clinical symptoms in the group with active and chronic inflammatory signs combination in MRI of TMJ. Demographic, clinical and laboratory factors were analysed using logistic regression model and it was found that objective signs count predict positive MRI findings- if objective findings increased by one unit, probability for positive MRI finding was 2,3.

There were more patients with active and chronic inflammatory signs in MRI of TMJ in the group of symptomatic patients than in patients with no subjective and/or objective TMJ arthritis signs.

The study will help in the diagnostics of TMJ arthritis in JIA patients what further will help to decide about the treatment.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	8
1. IEVADS	10
1.1. Darba zinātniskā aktualitāte.....	10
1.2. Darba hipotēzes, mērķis, uzdevumi	12
1.3. Pētījuma zinātniskā novitāte	13
1.4. Pētījuma praktiskais pielietojums	13
2. LITERATŪRAS APSKATS	14
2.1. JIA un TML artrīts	14
2.1.1. JIA – definīcija, etioloģija, patogēnēze, klasifikācija un klīniskā aina.....	14
2.1.2. TML anatomiskās īpatnības	16
2.1.3. TML artrīta izplatība JIA slimniekiem	17
2.1.4. TML artrīta ietekme uz kraniofaciālā reģiona attīstību, morfoloģiju un funkcijām	18
2.2. TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori	20
2.2.1. Demogrāfiskie faktori	20
2.2.2. JIA tips, slimības gaita	20
2.2.3. Laboratoriskie rādītāji	22
2.3. JIA un HLA II klases alēles.....	22
2.4. TML artrīta diagnostika.....	23
2.4.1. Subjektīvās sūdzības, objektīvā klīniskā atrade, TML artrīta skrīnings	23
2.4.2. Ultrasonogrāfija	29
2.4.3. Konvencionālā rentgenogramma, datortomogrāfija un konusa staru datortomogrāfija	29
2.4.4. Magnētiskās rezonanses izmeklējums	30
2.4.5. Agrīnas un kombinētas diagnostikas nozīme	33
2.5. TML artrīta vispārējās un lokālās terapijas iespējas	34
3. MATERIĀLS UN METODES.....	37
3.1. Pētījuma uzbūve.....	37
3.2. Pētījuma subjektu datu atlase un pētījuma populācijas raksturojums	37
3.3. Kontroles grupa.....	39
3.4. Slimību raksturojošo rādītāju noteikšana	39
3.5. Radioloģisko datu analīze.....	40
3.6. Laboratorisko rādītāju analīze.....	40
3.6.1. Laboratoriskie izmeklējumi slimības diagnostikai un aktivitātes izvērtēšanai.....	40
3.6.2. HLA II klases alēļu genotipēšana	40

3.7. TML artrīta piecu soļu skrīnings.....	41
3.8. Datu statistiskā analīze	44
4. REZULTĀTI	45
4.1. Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji.....	45
4.2. TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori	46
4.2.1. Demogrāfiskie, slimību raksturojošie klīniskie un laboratoriskie rādītāji	46
4.2.2. TML artrīta attīstību ietekmējošās HLA II klases riska un protektīvās alēles	47
4.3. Subjektīvie un objektīvie klīniskie TML artrīta simptomi un to saistība ar MRI atradi.....	50
4.4. MRI TML atrade kopējā pacientu grupā, simptomātiskiem un asimptomātiskiem pacientiem.....	57
5. DISKUSIJA	61
SECINĀJUMI	72
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	73
PERSPEKTĪVIE TURPMĀKO PĒTĪJUMU VIRZIENI.....	74
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	75
Publikācijas un prezentācijas par promocijas darba tēmu.....	81
PATEICĪBAS	83
PIELIKUMI.....	84

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ACR	Amerikas Reimatologu asociācija (<i>American College of Rheumatology</i>)
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
ANA	antinukleārās antivielas
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
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 leukocītu 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	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>)
RF	reimatoīdais faktors
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
RT-PCR	reālā laika polimerāžu ķēžu reakcijas metode (<i>mutliprimer real time polimerase chain reaction</i>)
Rtg	rentgenogrāfija
SN	standartnovirze
TNF	tumora nekrozes faktors
TML	temporomandibulārās locītavas
USG	ultrasonogrāfija
VAS	vizuālo analoģu skala
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 slimniekiem ar juvenilu idiopātisku artrītu novērst būtisku funkcionālu un morfoloģisko kraniofaciālā rajona izmaiņu attīstīšanos.

JIA ir biežākā reimatoloģiskā slimība bērnu vecumā, kuras galvenā pazīme ir hronisks artrīts, kas sācies līdz 16 gadu vecumam; tas ilgst vairāk par 6 nedēļām un, kā liecina nosaukums, ir idiopātisks – nezināmas etioloģijas (*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 ieejošo struktūru izmaiņām, pēc literatūras datiem, sastopams līdz 87% JIA slimnieku un bieži tiek diagnosticēts vēlīni, kad jau tiek konstatēts locītavās ieejošo 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 tādiem dentofaciāliem morfoloģiskiem traucējumiem kā mikrognātija, retrognātija, sejas asimetrija, patoloģisks sakodiens, samazināts mutes 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 skartas TML ir konstatētas 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). Tomēr 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 arī 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, 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 radioloģiskajiem 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 intrartikulārā šķidruma daudzumu un pastiprinātu sinovija 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 dinamikā.

Būtu nepieciešams noskaidrot pacientu grupu, kuriem pēc noteiktiem klīniskiem un laboratoriskiem kritērijiem 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 atkarībā no slimības tipa, nelabvēlīgas prognozes faktoriem un slimības aktivitātes (Juvenila idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas, 2016). 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, kad TML saglabājas aktīvs iekaisums, jo sistēmiska terapija ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, slimību modificējošiem medikamentiem, reizēm arī glikokortikoīdiem sistēmiski nepalīdz, kā arī gadījumos, 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 apakšžokļa 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 vēl nav starptautisku vadlīniju, kādos gadījumos intraartikulāra ievade būtu veicama obligāti. Iespējams, ka daļā gadījumu pietiek ar sistēmisku terapiju, tomēr, lai to izvērtētu, nepieciešama rūpīga pacienta novērošana dinamikā, tostarp 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, laboratoriskos rādītājus, HLA II klases alēļu genotipēšanas rezultātus pacientu grupās ar pozitīvu MRI atradi (MRI+), t. i., ar aktīva un/vai hroniska iekaisuma pazīmēm un negatīvu MRI atradi (MRI–).
3. Noskaidrot subjektīvo un objektīvo TML artrīta simptomu saistību ar TML MRI radioloģisko atradi, salīdzinot 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 simptomu no TML puses (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 patogēnēzes un klasifikācijas izpētē, kā arī personalizētās medicīnas attīstībā.

1.4. Pētījuma praktiskais pielietojums

Nemot 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 turpmāko terapijas taktiku, lai novērstu iespējamu neatgriezenisku locītavu bojājumu. Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem, 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. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. JIA un TML artrīts

2.1.1. JIA – definīcija, etioloģija, patoģenēze, klasifikācija un klīniskā aina

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir nezināmas etioloģijas heterogēnu artrītu grupa (*Cassidy et al.*, 2011). Saskaņā ar Starptautiskās reimatologu asociāciju līgas (ILAR) kritērijiem JIA jēdziens ietver slimību grupu, kam ir kopīga iezīme – tas ir artrīts, kas sākas līdz 16 gadu vecumam, ir ilgāks par 6 nedēļām un tam nav zināma etioloģija. JIA ir biežākā autoimūnā iekaisuma slimība bērniem ar incidenci 1–20/100 000 bērnu (*Cassidy et al.*, 2011).

Kā jau minēts definīcijā, JIA etioloģija nav noskaidrota un ir multifaktoriāla. No ģenētiskajiem faktoriem spēcīgākā asociācija dažādiem JIA tipiem atrasta ar HLA gēniem (*human leukocyte antigen*) jeb cilvēka leikocītu antigēniem, kas lokalizēti 6. hromosomā (*Hinks et al.*, 2013). Ir konstatēts, ka JIA slimnieku ģimenēs ir augstāka dažādu citu hronisku iekaisuma slimību un autoimūnu slimību prevalence. Pilna genoma sekvenēšanas rezultāti JIA slimniekiem liecina par multipliem šīs slimības ģenētiskajiem variantiem (*Wong et al.*, 2017). Ģenētiskā predispozīcija gan ir tikai viens no faktoriem, uz ko norāda ģimeņu pētījumi – pārmantošanas gadījumi pārsvarā novērojami tikai atsevišķu JIA tipu, piemēram, artrīta ar entezītu un psoriātiska artrīta, gadījumā. Ir pētīta vides faktoru ietekme, piemēram, barošana ar krūti (dati ir pretrunīgi), mātes smēķēšana grūtniecības laikā, hormonāli faktori, infekcijas un imunizācija, arī psiholoģiski faktori (*Cassidy et al.*, 2011).

Patoģenētiski būtiskākais ir hronisks iekaisums ar iedzimtās un iegūtās imunitātes traucējumiem – novēro T šūnu disregulāciju, citokīnu (TNF alfa, IL-1, IL-17, IL-6, IFN-gamma, MRP8/14) pārprodukciju. Sinovijā pastiprinās vaskularizācija, tas kļūst biežāks, infiltrēts ar T šūnām, makrofāgiem, dendrītiskām šūnām, B šūnām un izdala eksudātu, kas tālāk veicina locītavas skrimšļa un kaulu bojājumu (*Cassidy et al.*, 2011).

Pēc ILAR klasifikācijas JIA ir septiņi tipi (2.1. tabula), kas atšķiras pēc skarto locītavu skaita, entezīta vai psoriāzes esamības un sistēmiskiem simptomiem. Kā redzams 2.1. tabulā, katram slimības tipam ir raksturīgs konkrēts saslimšanas vecums, ir arī dzimumu atšķirības, kā, piemēram, oligoartrīta gadījumā, kas biežāk sastopams pirmsskolas vecuma meitenēm un kam raksturīga uveīta pievienošanās un pozitīvas antinukleārās antivielas (*Ravelli, Martini*, 2007).

ILAR klasifikācijai atbilstošo JIA apakštipu biežums, bērnu vecums slimības sākumā, sadalījums pēc dzimumiem*

JIA apakštīps	Sastopamības biežums, % no visiem JIA gadījumiem	Vecums slimības sākumā	Dzimumu attiecība (M – meitenes, Z – zēni)
Sistēmisks artrīts	4–17	Visu vecumu bērni	M = Z
Oligoartrīts: persistējošs un progresējošs	27–56	Agrīnā bērnu vecumā, biežāk 2–4 gadu vecumā	M >>> Z
Seropozitīvs artrīts	2–7	Vēlīnā bērnu vecumā, pusaudžiem	M >> Z
Seronegatīvs artrīts	11–28	Divfāzisks sadalījums: agrīnā vecumā saslimstības maksimums ir 2–4 gadu vecumā, vēlāk 6–12 gadu vecumā	M >> Z
Ar entezītu saistīts artrīts	3–11	Vēlīnā bērnu vecumā, pusaudžiem	Z >> M
Psoriātisks artrīts	2–11	Divfāzisks sadalījums: agrīnā vecumā saslimstības maksimums ir 2–4 gadu vecumā, vēlāk 9–11 gadu vecumā	M > Z
Nediferencēts artrīts	11–21	Nav raksturīgs konkrētai vecuma grupai.	Nav būtisku dzimuma atšķirību

* Adaptēts no *Ravelli, Martini, 2007.*

Par šo klasifikāciju notiek diskusijas, īpaši par sistēmisku artrītu, kas pēc patoģenēzes un klīniskās ainas vairāk atbilst autoiekaisīgai slimībai. Problemātiski ir arī ar entezītu asociētā artrīta un seronegatīvu spondiloartropātiju jēdzieni. Ir priekšlikumi klasifikācijā ņemt vērā imunoloģiskos marķierus, piemēram, pozitīvas ANA (*Petty et al., 2016*). Katram no septiņiem slimības tipiem ir īpatnības, kas saistītas ar biežāk iesaistītajām locītavām. Piemēram, ar entezītu asociētā artrīta gadījumā biežāk ir skartas apakšējo ekstremitāšu locītavas, turklāt asimetriski (*Petty et al., 2016*). Lai attīstītu pilnvērtīgu klasifikāciju, ir būtiski izprast dažādos locītavu iesaistes modeļus, kā arī citas katra tipa īpatnības, tostarp laboratoriskās. Ņemot vērā arvien pieaugošo informāciju par ģenētisko JIA predispozīciju, iespējams, klasifikācijā ar laiku tiks ņemti vērā arī ģenētisko izmeklējumu rezultāti, piemēram, HLA II klases alēles (*Hollenbach et al., 2010*).

JIA klīniskā aina dažādu iepriekš minēto tipu gadījumā atšķiras. Visiem tipiem ir raksturīgas konstitucionālās pazīmes, arī nogurums, anoreksija, svara zudums, augšanas aizture. Artrīta pazīmes ne vienmēr ir sāpes locītavās, bet bieži vien uz to var norādīt netiešas pazīmes – locītavu stīvums, nevēlēšanās kustēties, klibošana. No iekaisuma pazīmēm biežāk

novēro pietūkumu, sāpes, hiperēmiju, kustību ierobežojumus, retāk ir eritēma. Temporomandibulārās locītavas ir vienas no tām (līdzīgi kā sakroileālās, intervertebrālās), kurās no iekaisuma pazīmēm pietūkums, lokāla hiperēmija vai eritēma vērojama reti, tādējādi iekaisumu grūtāk atpazīt. JIA komplikācijas ir vispārēji un lokāli augšanas traucējumi, locītavu spraugas sašaurināšanās vai pat slēgšanās, kas izpaužas ar funkciju traucējumiem un izraisa invalidizāciju (*Petty et al.*, 2016., *Ravelli, Martini*, 2007).

2.1.2. TML anatomiskās īpatnības

Temporomandibulārā locītava ir sinoviāla locītava starp deniņu kaula bedrīti (*fossa mandibularis*) un apakšžokļa kaula kondiļiem. Abām locītavām strādājot vienlaikus, tiek veiktas kustības uz augšu un uz leju, protrācija, retrācija, kustība no sāna uz sānu. Tādējādi iespējams nodrošināt tādas funkcijas kā košļāšana, rīšana, runa. Unikāla TML īpatnība, kas atšķir to no citām sinoviālajām locītavām, ir locītavas disks, ko veido fibrozs skrimslis (citās sinoviālajās locītavās tas ir hialīnais skrimslis), kas sadala locītavu divos nodalījumos – apakšējā un augšējā, no kuriem katram ir sava funkcija, veicot dažādas kustības (2.1. att.). Disks darbojas kā amortizētājs košļāšanas kustību laikā un stabilizē locītavu. Locītavu ietver kapsula, kam ir ārējais fibrozs un iekšējais sinoviālais slānis, tā ir ļoti elastīga un atļauj veikt dažādas kustības. Jāņem vērā, ka abas locītavas darbojas sinhroni, jo ir savienotas ar vienu apakšžokļa kaulu (*Alomar et al.*, 2007; *David, Elavarasi*, 2016; *Morton et al.*, 2011; *Fam et al.*, 2006).

Anatomiskās un histoloģiskās īpatnības nosaka TML bojājuma raksturu – skrimslis, kas klāj apakšžokļa kaula kondiļus, funkcionē ne tikai kā šoka absorbētājs, bet arī kā augšanas centrs, tādēļ iekaisums agrīni ietekmē apakšžokļa augšanu. Garajos kaulos šīs funkcijas nodrošina divi dažādi skrimšļi – locītavu izklājošais un augšanas zonas skrimslis, savukārt apakšžokļa kondiļus klājošais skrimslis pilda abas šīs funkcijas vienlaikus (*Cassidy et al.*, 2011; *Fam et al.*, 2006; *Mizoguchi, Toriya, Nakao*, 2013; *Peltomäki et al.*, 2015; *Ringold et al.*, 2009).

2.1. attēls. Temporomandibulāro locītavu anatomija – shematiski un MRI attēlos

(Vaid *et al.*, 2014):

- A – normālas TML anatomija sagītāli: 1 – apakšžokļa kondilis; 2 – deniņu kaula locītavas virsma; 3 – deniņu kaula mastoidālā daļa; 4 – locītavas disks; 5 – augšējais un apakšējais locītavas nodalījums; 6 – augšējais un apakšējais locītavas skrimslis; 7 – bilaminārā zona. Labajā pusē ar sārtu iekrāsotas normālas kontrastvielas uzkrāšanās zonas;
- B – MRI attēli koronāri (pa kreisi) T1 un sagītāli (pa labi) T1 ar normālu ieapaļu kondiļu formu, locītavas spraugu, normālu sinoviālo kontrastēšanos, kaula smadzeņu signālu;
- C – sagītāli attēli demonstrē normālus kondiļus (apvilkti ar sarkanu), disku (oranžs), locītavas virsmu (dzeltena);
- D – koronāri (pa kreisi), sagītāli (pa labi) attēli ar normālu TML struktūru

2.1.3. TML artrīta izplatība JIA slimniekiem

TMJ iesaistīšanās – ar to saprot akūta iekaisuma pazīmes vai locītavās ieejošo struktūru izmaiņas, kas var veidoties, nediagnosticējot un neārstējot akūtās izmaiņas – pēc literatūras datiem sastopama līdz 87% JIA slimnieku un bieži tiek diagnosticēta vēlīni, kad tiek konstatēts locītavās ieejošo struktūru neatgriezenisks bojājums (*Argyropoulou et al.*, 2009; *Ringold et al.*, 2009; *Küseler et al.*, 1998). Millera un kolēģu pētījumā tika apsekoti 30 JIA slimnieki un konstatēts, ka 63% pacientu ir TML artrīta pazīmes, izmeklējot ar MRI (*Müller et al.*, 2009). Veiss un kolēģi apsekoja 32 pacientus, kuriem pirmreizēji bija diagnosticēts JIA, un 75% atrada aktīvas TML artrīta pazīmes, 69% – hroniskas un 53% – gan akūtas, gan hroniskas (*Weiss et al.*, 2008). Kanizaro un kolēģi konstatēja, ka 38,6% no 223 JIA slimniekiem vidēji 4,6 gadus no slimības sākuma, balstoties uz klīnisko un/vai radioloģisko izmeklēšanu, tika apstiprināts TML artrīts (*Cannizzaro et al.*, 2011).

Kristensens un kolēģi literatūras pārskatā par TML pētījumiem JIA slimniekiem konstatējuši, ka, pamatojoties uz tiem, grūti spriest par TML artrīta izplatību, jo pārsvarā pētīti

pacienti, par kuriem jau ir bijušas aizdomas par TML artrītu, balstoties uz kādiem subjektīviem vai objektīviem simptomiem, savukārt ir maz un nelieli pētījumi par pirmreizēji diagnosticētiem JIA gadījumiem, kuriem pētīta TML iesaistīšanās izplatība (*Kristensen et al.*, 2016).

2.1.4. TML artrīta ietekme uz kraniofaciālā reģiona attīstību, morfoloģiju un funkcijām

Kraniofaciālā rajona augšanai ir raksturīgas dažādas attīstības pakāpes – infantilā, juvenilā, pubertālā, postpubertālā un pieaugušo attīstības pakāpe. Normāli attīstoties, augšžoklis un apakšžoklis pakāpeniski pārvietojas virzienā uz priekšu un uz leju attiecībā pret galvaskausa pamatni, savukārt JIA slimniekiem novēro retrognatisku, mikrognatisku apakšžokli un tā mugurēju rotāciju attiecībā pret augšžokli un galvaskausa pamatni. Ņemot vērā, ka apakšžoklis aug no skrimšļa, kas izklāj TML, iekaisuma process šajā locītavā var būtiski izmainīt normālu augšanas procesu (*Peltomäki et al.*, 2015). Septiņdesmit procentiem JIA slimnieku ar TML iesaisti novēro kādus no kraniofaciālās augšanas traucējumiem, sākot ar nelielām erozijām līdz pat smagām apakšžokļa kondīļu deformācijām (*Arvidsson et al.*, 2010). Šīs pazīmes visizteiktāk izpaužas 9–12 gadu vecumā, kad notiek straujāka augšana (*Carvalho et al.*, 2012). Apakšžokļa osifikāciju var ietekmēt dažādi citi ar artrītu saistīti faktori, piemēram, sāpes TML rajonā var traucēt normālu košanas muskuļu attīstību, kas var izraisīt īsāku apakšžokļa zaru attīstību (*Twilt et al.*, 2006).

Pirmo reizi hroniska artrīta ietekmi uz sejas attīstību aprakstīja Diamantbergers 1890. gadā, respektīvi, nepietiekami attīstās apakšžoklis, kas rada iespaidu par putnam līdzīgu seju (*Diamantberger*, 1890), sk. 2.2. att.

2.2. attēls. Paciente ar JIA, kurai vērojamas TML artrīta radītās sekas – “putna seja” ar mikrognātiju un retrognātiju (attēls no autores personiskā arhīva)

Somu pētījumā (*Rønning et al.*, 1994) 67 JIA slimnieki tika izvērtēti ar cefalometrisku mērījumu palīdzību, lai noteiktu, vai tiem ir tā saucamā “putna sejas” deformācija. Deviņpadsmit pacientiem mērījumi atbilda šai deformācijai: tika konstatētas izmaiņas apakšžokļa un augšžokļa mērījumos, piemēram, kopējais sejas augstums bija mazāks, tika novērots, ka ir samazināta augšžokļa vertikālā attīstība. Šie faktori savukārt ietekmēja arī dentoalveolāro attīstību, jo normālai attīstībai trūkst vietas. Minētie pētnieki uzsver stomatologu lomu TML artrīta diagnostikā, kas nenoliedzami apstiprinās arī praksē.

JIA slimniekiem ar TML bojājumu ir dentofaciālās attīstības traucējumu risks, jo neārstēti bojājumi var patoloģiski izmainīt kraniomandibulārās funkcijas un komplikēties ar dentofaciāliem morfoģiskiem traucējumiem – mikrognātiju, retrognātiju, sejas asimetriju, patoloģisku (vaļēju) sakodienu, samazinātu mutes atvērumu (*Twilt et al.*, 2006; *Perttiniemi et al.*, 2009; *Fjeld et al.*, 2010; *Hsieh et al.*, 2016). Tviltas un kolēģu pētījumā, izvērtējot JIA slimniekus neatkarīgi no TML artrīta diagnozes, retrognātija tika konstatēta 57/87 (67%) pacientu, savukārt apakšžokļa asimetrija bija 23/85 (27%) pacientu. Pacientiem ar diagnosticētu TML iesaistīšanos retrognātija bija biežāk nekā tiem, kam nebija TML simptomu – attiecīgi 82% un 55% gadījumu (*Twilt et al.*, 2006).

2009. gadā tika publicēts pētījums par 60 JIA slimniekiem, kuri tika izvērtēti 29 gadus pēc pirmās izmeklēšanas, kas tika veikta laikā no 1976. līdz 1979. gadam. Tika vērtēta kraniofaciālā morfoloģija ar uzsvaru uz apakšžokļa izmēru un novietojumu. Šiem pacientiem veica laterālos cefalogrāfiskos Rtg uzņēmumus, CT un MRI. Sagitāli kraniofaciāli augšanas traucējumi tika novēroti 57%, mikrognātija 27% pacientu (12 pacientiem). Mikrognātija tika novērota vienīgi bilaterāla TML artrīta gadījumā. Vidējais saslimšanas vecums ar JIA šiem 12 pacientiem ar mikrognātiju bija 4,9 gadi (*Arvidsson et al.*, 2010). Pusei pacientu bez kraniofaciāliem augšanas traucējumiem bija temporomandibulāro locītavu iesaiste procesā jau no 12 gadu vecuma, kas nozīmē, ka TML artrīts ne vienmēr rezultējas ar augšanas traucējumiem, kas, iespējams, ir saistīts ar jaunākajām JIA ārstēšanas metodēm (*Arvidsson et al.*, 2010). Ir novērots, ka TML iespējams remodelācijas process, t. i., kondiļu morfoloģijas normalizācija (*Arvidsson et al.*, 2009).

Resniks un kolēģi pētīja pieaugušos, kuriem anamnēzē bija JIA neatkarīgi no tā, vai TML iesaiste iepriekš bija konstatēta vai ne. No 21 pētījumā iesaistītā pacienta 62% TML rajonā tika konstatētas sāpes, 43% bija TML funkcionāli ierobežojumi, 76% novēroja apakšējās sejas daļas asimetriju (*Resnick et al.*, 2016).

Ir konstatēts, ka dažādi faktori, piemēram, slimības ilgums, tips, aktivitāte, iesaistīto locītavu daudzums, ietekmē radioloģiski konstatējamās TML izmaiņas (*Pedersen et al.*, 2001). Fjelds un kolēģi salīdzināja JIA slimnieku laterālās cefalogrammas 6, 9, 12 un 35 gadu

vecumā ar veselu indivīdu parametriem un konstatēja, ka 6 un 9 gadu vecumā rezultāti pacientu un kontroles grupās nozīmīgi neatšķīrās, savukārt jau 12 gadu vecumā JIA slimniekiem novēroja apakšžokļa retrognātisku novietojumu, kā arī mazāku apakšžokļa zaru un korpusa garumu. Šīs izmaiņas vēl izteiktākas bija 35 gadu vecumā (*Fjeld et al.*, 2009).

TML artrīts dzīves kvalitāti var ietekmēt arī ilgtermiņā. Norvēģu pētnieki 1976. gadā sāka prospektīva JIA slimnieku pētījuma ietvaros aptaujāja un izmeklēja 60 pacientus, kuru vidējais slimības ilgums bija 29,8 gadi; 47 no viņiem tika veikta temporomandibulāro locītavu MRI un DT; 70% tika konstatēta TML iesaistīšanās, kas biežāk bija bilaterāla ar osteoartrīta pazīmēm vai vieglu līdz vidēju sinoviālu kontrastēšanos, kā arī locītavas diska izmaiņas (destrukcija, fragmentācija, samazināts biezums). No pacientiem, kam bija iesaistītas TML, 33 (67%) pacienti atzīmēja sāpes TML vai košanas muskuļu apvidū, savukārt 18 (55%) pacientiem bija samazināts mutes atvērums (*Arvidsson et al.*, 2010). Kā sekas TML artrīta radītām izmaiņām jāmin arī miega apnoja (*Paul et al.*, 2015).

2.2. TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori

2.2.1. Demogrāfiskie faktori

Kanizaro un kolēģu pētījumā dzimuma attiecība (zēni : meitenes) pacientiem ar JIA un TML artrītu bija 2,4 : 1, savukārt jaunāks vecums slimības diagnosticēšanas brīdī izrādījās kā TML artrīta riska faktors (*Cannizzaro et al.*, 2011). Millera un kolēģu pētījumā tika konstatēts, ka lielāks risks TML artrītam ir tad, ja vecums diagnozes noteikšanas brīdī bijis lielāks par sešiem gadiem (*Müller et al.*, 2009). Tvilta ar kolēģiem konstatējusi, ka TML bojājums retāk ir sastopams pacientiem ar seropozitīvu poliartrītu, ko viņi skaidroja ar vēlīnāku slimības sākumu (biežāk pusaudžu vecumā), tādējādi arī mazāku ietekmi uz apakšžokļa kondiļu augšanu (*Twilt et al.*, 2008).

2.2.2. JIA tips, slimības gaita

Visbiežāk TML iesaistīšanās ir konstatēta JIA slimniekiem ar poliartrikulāru un sistēmisku gaitu, bet TML artrīts var būt arī pirmā un vienīgā slimības izpausme (*Cassidy et al.*, 2011, *Scollozzi et al.*, 2005). Kanizaro pētījumā TML artrīts biežāk (61% gadījumu) tika konstatēts pacientiem ar progresējošu oligoartrītu, kam sekoja pacienti ar seronegatīvu poliartrītu (52%), psoriātisku JIA (50%), sistēmisku (36%), seropozitīvu poliartrītu un persistējošu oligoartrītu (33%), un ar entezītu asociēto JIA (11%)

(*Cannizzaro et al.*, 2011). Arvidsones pētījumā apakšžokļa augšanas traucējumi un TML iesaistīšanās tika novērota visu JIA tipu slimniekiem, biežāk ar progresējošu oligoartrītu (28%) un seronegatīvu poliartrītu (23%) (*Arvidsson et al.*, 2010). Savukārt Tvilta un kolēģi secinājuši, ka TML iesaiste ir raksturīga pacientiem ar poliartikulāru slimības gaitu neatkarīgi no slimības tipa (*Twilt et al.*, 2008). Argiropoulou un viņa kolēģu pētījumā secināts, ka sakarā ar to, ka straujāk noritošam kondiļu bojājumam ir augstāks risks, TML MRI obligāti būtu jāveic pacientiem ar sistēmisko JIA, kā arī visiem, kuriem slimība sākusies pirms četrus gadus vecuma (*Argyropoulou et al.*, 2008). Mohameds un kolēģi sistēmiska un poliartikulāra JIA gadījumos konstatēja izteiktāku sinoviālo kontrastēšanos, izsvīdumu locītavas dobumā un lielāku kopējo MRI pazīmju skaitu salīdzinājumā ar oligoartrīta slimniekiem (*Mohammed et al.*, 2012).

Kanizaro un kolēģi konstatēja, ka TML artrīta riska faktori ir lielāks aktīvo locītavu skaits, augšējo ekstremitāšu locītavu iesaiste, mugurkaula kakla daļas iesaiste, poliartikulāra slimības gaita, kā arī ilgāka slimība (*Cannizzaro et al.*, 2011). Svarīgi ir izvērtēt TML artrītu kontekstā ar procesa aktivitāti citās locītavās. Dati ir pretrunīgi, tomēr ir vērojama tendence, ka TML artrītu biežāk atrod tajos gadījumos, kad ir vērojama procesa aktivitāte arī citās locītavās. Vienā pētījumā no 48 pacientiem ar aktīvu TML artrītu 16 gadījumos (33%) bija aktīvs artrīts arī citās locītavās, savukārt tikai 2 no 19 pacientiem (11%) bez TML artrīta pazīmēm MRI bija aktīvs citu locītavu artrīts (*Ma et al.*, 2015).

Izmeklējot ar USG metodi, Janks un kolēģi konstatēja, ka izteiktākas TML destruktijas pazīmes ir pacientiem, kuriem procesā iesaistītas 5 un vairāk locītavas, savukārt pacientiem ar slimības ilgumu vairāk nekā 23 mēneši biežāk tika atrasta diska dislokācija un destruktīvas izmaiņas (*Jank et al.*, 2007).

Izmeklējot 60 JIA slimniekus 29 gadu garumā vairākas reizes, Arvidsone un kolēģi konstatēja, ka patoloģiskas izmaiņas TML būtiski pieaug, palielinoties pacienta vecumam, un rezultātā lielākajai daļai JIA slimnieku attīstās kāds bojājums TML. Vairumam pacientu TML bojājumi tika konstatēti pirms 15. dzimšanas dienas (*Arvidsson et al.*, 2009).

Ferazs un kolēģi savukārt pētīja atšķirības konusa staru datortomogrāfijas atradē pacientiem, kuriem kopš slimības diagnosticēšanas un ārstēšanas uzsākšanas bija pagājuši trīs gadi, salīdzinot ar tiem, kam tie bija vairāk nekā trīs gadi. Tika konstatēts, ka, jo ilgāka slimība, jo izteiktāki ir TML traucējumi (muskuloskeletālas sāpes, diska translokācija, osteoartrīta pazīmes) neatkarīgi no ārstēšanas (*Ferraz Junior et al.*, 2012).

Noskaidrots, ka tādi slimības gaitu un aktivitāti raksturojoši rādītāji kā CHAQ, ārsta vispārējā VAS, vecāku VAS par sāpēm un vispārējo labklājību nekorelē ar TML artrīta atradi MRI (*Müller et al.*, 2009).

Nav konstatēts, ka uveīta esamība palielinātu TML artrīta risku (*Cannizzaro et al.*, 2011).

2.2.3. Laboratoriskie rādītāji

Kanizaro un kolēģu pētījumā 223 (39% no kohortas) JIA slimniekiem ar TML artrītu tika konstatēts augstāks EGĀ slimības sākumā, salīdzinot ar JIA slimniekiem bez TML iekaisuma. Savukārt CRP slimības sākumā, kā arī vidējie CRP un EGĀ rādītāji slimības gaitā nebija saistīti ar augstāku TML artrīta risku (*Cannizzaro et al.*, 2011). Stolls un kolēģi savukārt secināja, ka iekaisuma rādītājiem nav ietekmes uz TML artrīta attīstību (JIA slimnieki ar TML iekaisumu šajā pētījumā bija 187, 43% no kohortas) (*Stoll et al.*, 2012). Minētajos pētījumos arī noskaidrots, ka RF un ANA nav saistīti ar augstāku TML iekaisuma risku. HLA B27 antigēns Kanizaro un kolēģu pētījumā tika saistīts ar mazāku TML artrīta risku (*Cannizzaro et al.*, 2011). Līdz šim nav pētīta citu HLA alēļu saistība ar TML artrītu.

No perspektīvajiem iekaisuma biomarkšiem ir zināms, ka S100 proteīni, īpaši S100A8/9 (zināmi arī kā ar mieloīdām šūnām saistītie proteīni) un S100A12, ir saistīti ar augstāku JIA slimības aktivitāti, tomēr līdz šim nav pētīti pacientiem ar JIA un TML artrītu (*Holzinger et al.*, 2012).

2.3. JIA un HLA II klases alēles

Līdz šim nav veikti pētījumi par HLA II klases alēlēm slimniekiem ar JIA un TML artrītu, tomēr ir pētīta dažādu JIA apakštipu slimības gaitas saistība ar HLA II klases alēlēm. Pētījumi liecina, ka juvenila idiopātiska artrīta attīstību nosaka kompleksi ģenētiski un vides faktori. Par ģenētisko predispozīciju liecina gan dvīņu, gan ģimeņu pētījumi. Līdz šim ģenētikas izpētē grūtības radījis tas, ka JIA nav viena slimība, bet gan heterogēna slimību grupa, un JIA apakštipu klasifikācija laika gaitā ir mainījusies. Problēmas sagādā arī tas, ka atsevišķās grupās ir salīdzinoši maz pacientu. Kopumā ir pētīts gan JIA un galvenais audu saderības komplekss jeb MHC (*major histocompatibility complex*), gan arī citokīnu gēnu polimorfisms (*Thomson & Donn*, 2002).

MHC atrodas 6. hromosomā un ietver vairāk nekā 200 gēnus, kas ir svarīgi imūnās sistēmas regulācijā. Arī cilvēka leikocītu antigēnus kodējošie gēni (*human leukocyte antigen*, HLA) ir atrodami MHC rajonā. Tie ir ārkārtīgi polimorfī un tiek saistīti ar dažādām

autoimūnām slimībām, piemēram, reimatoīdo artrītu, celiakiju, 1. tipa cukura diabētu u. c. (Hersh & Prahalad, 2015).

Pirmoreiz par HLA saistību ar JIA tika ziņots 1979. gadā (Stastny & Fink, 1979). Līdzšinējie pētījumi liecina, ka visciešākā saistība ir tieši ar HLA II klases alēlēm, mazāk ar HLA I klases gēniem. Analizējot HLA genotipēšanas rezultātus, jāņem vērā, ka dažādās etniskās grupās šie dati atšķiras, tomēr ir arī konstantas HLA asociācijas ar JIA tipiem, kas ir līdzīgas dažādās populācijās. Vispārliciecinātākā ir saistība ar DRB1, DQA1, DQB1 un DPB1 alēlēm (Runstadler *et al.*, 2003). HLA alēles DRB1:01, DRB1:08, DRB1:11, DRB1:13, DPB1:02 ir saistītas ar oligoartikulāru JIA, savukārt DRB1*04 un DRB1*07 šiem pacientiem sastop retāk, tādēļ tām, iespējams, ir protektīva nozīme (Vicario *et al.*, 1990). Hollenbahs un kolēģi savukārt salīdzinoši lielā pētījumā ar 820 JIA slimniekiem konstatēja, ka HLA DRB1:11:03/11:04 biežāk novēro pacientiem ar oligoartikulāru JIA un jaunākā vecuma bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) ar poliartikulāru JIA, kas norāda uz līdzībām šajās JIA apakšklasēs, bet šī alēle bija retāka vecākiem bērniem ar poliartikulāru JIA (Hollenbach *et al.*, 2010). Somu pētījumā kā iespējamās slimības riska alēles izrādījās DRB1*0801 un DRB1*1101, savukārt DQA1 un citām HLA alēlēm bija krietni mazāka loma (Runstadler *et al.*, 2003).

Ir konstatēts, ka dažas HLA alēles vai to kombinācijas ir saistītas ar augstāku slimības riska sākumu jaunākā vecumā, piemēram, DRB1:08:01 un DRB1:11:03/11:04 (Murrey *et al.*, 1999). Grieķu pētījumā DRB1*11 ($p = 0,04$), DQA1*0501 ($p = 0,04$) un DQB1*0301 ($p = 0,01$) alēles ievērojami biežāk bija sastopamas pacientiem, kam JIA slimības sākumā artrīts tika konstatēts mazāk nekā 5 locītavās. Asociācijas ar HLA alēlēm šajā pētījumā ir meklētas dažādās pacientu grupās, piemēram, pacientiem ar hronisku priekšēju uveītu neatkarīgi no vecuma slimības sākumā un gaitas ievērojami biežāk nekā kontroles grupā tika atrastas alēles DRB1*13, DPB1*0201, DQA1*0501 un DQB1*0301 (Pratsidou-Gertsis *et al.*, 1999).

HLA II klases alēles pacientiem ar juvenilu idiopātisku artrītu ir pētītas arī Latvijā. Rumbas un kolēģu pētījumā tika konstatēts, ka šiem pacientiem biežāk sastopamā alēle ir DQA1*03, savukārt DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501 varētu būt ar protektīvu nozīmi. Kaut arī dažādu slimības tipu gadījumā dažas alēles tika konstatētas biežāk, statistiski ticamas atšķirības neapstiprinājās (Rumba u. c., 1997).

2.4. TML artrīta diagnostika

2.4.1. Subjektīvās sūdzības, objektīvā klīniskā atrade, TML artrīta skrīnings

Asimptomātiska TML artrīta norise, pēc dažādu pētījumu datiem, var būt pat līdz 71% (Koos *et al.*, 2014; Weiss *et al.*, 2008; Argyropoulou *et al.*, 2009). Millers un kolēģi analizēja 30 JIA slimniekus, kuri tika izmeklēti reimatoloģiski, ortodontiski, ar USG un MRI. Par zelta standartu izvēloties MRI rezultātu, tika konstatēts, ka reimatoloģiskā izmeklēšana 15 pacientiem ar TML artrītu sakrita ar MRI rezultātu; 7 pacientiem, kuriem reimatoloģiskā izmeklēšanā bija TML artrīta simptomi, tas MRI neapstiprinājās; 4 pacientiem nebija klīnisku artrīta pazīmju, bet TML artrīts tika diagnosticēts ar MRI. Līdzīgi rezultāti tika sasniegti, veicot arī ortodontisko izmeklēšanu. Ar USG metodi rezultāti bija salīdzinoši sliktāki, jo tikai 10 pacientiem tika diagnosticēts TML artrīts un 8 pacientiem bija nepatiesi negatīvi rezultāti (Müller *et al.*, 2009).

Kristensens un kolēģi plašā literatūras pārskatā ir konstatējuši, ka pētījumos biežāk minētās subjektīvās sūdzības ir sāpes, samazinātas TML funkcijas un dažādas skaņas TML kustību laikā (Kristensen *et al.*, 2016).

Visbiežāk JIA slimnieku funkcionālo spēju subjektīvai izvērtēšanai tiek izmantota latviešu valodā validētā bērnu veselības aptaujas lapa CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), kas ietver dažādus jautājumus par ikdienā veicamām aktivitātēm un spēju tās izpildīt. Diemžēl šajā aptaujas lapā nav ietverti jautājumi, kas norādītu uz iespējamām TML funkciju problēmām. CHAQ arī šajā pētījumā palīdz izvērtēt vienīgi vispārējo funkcionālo spēju, kas saistāma ar slimības kopēju gaitu. Tas pats attiecas uz vizuālo analoģu skalu (VAS) par sāpēm. Standarta reimatoloģiskā izmeklēšanā pacients ar 10 iedaļu vizuālo analoģu skalu novērtē sāpes kopumā visās locītavās pēdējās nedēļas laikā (Rumba *et al.*, 2001).

Ierodoties pie reimatologa uz vizīti, pacienti reti iedomājas saistīt sāpes TML rajonā ar artrītu, tādēļ ir svarīgi uzdot mērķtiecīgus jautājumus. Subjektīvās sūdzības var būt ļoti dažādas – sāpes, košļājot cietāku barību, žāvājoties, dziedot, runājot, var būt rīta stīvums šajās locītavās, galvassāpes, krakšķēšana, klikšķēšana, skaņas ausīs. Parasti JIA slimniekiem nav sūdzību par nepārtrauktām sāpēm TML rajonā, bet vairāk par sāpēm noteiktu kustību, piemēram, košļāšanas, laikā, kā arī plati atverot muti, kas parādās reizi nedēļā vai biežāk – sk. 2.2. tabulu (Stoustrup, Koos, 2015).

Sāpes TML rajonā var būt arī citu iemeslu dēļ. Tās var būt saistītas gan ar TML, gan ar zobu, ausu patoloģiju, siekalu dziedzeriem, košanas muskulatūras traucējumiem,

mugurkaula kakla daļu vai galvu. Viens no sāpju iemesliem var būt arī bruksisms jeb zobu griešana, tādēļ svarīga ir detalizēta anamnēze (*Fam et al., 2006*).

TML artrīts ir tikai viena no apakšproblēmām patoloģiju grupā, ko sauc par TML traucējumiem, kuru cēlonis var būt dažādas patoloģijas, piemēram, TML diska dislokācija, arī psihosomatiski traucējumi (*Stoustrup & Koos, 2015*).

Viens no TML rajona sāpju iemesliem var būt tā saucamais Kostena sindroms, pazīstams arī kā miofasciālas temporomandibulāras sāpes un disfunkcija, kas ir samērā bieži sastopams galvas un mugurkaula kakla daļas sāpju iemesls. Sāpes ir saistītas ar košanas muskuļu disfunkciju. Raksturīgi, ka šiem pacientiem atšķirībā no TML artrīta slimniekiem sāpes vairāk ir lokalizētas košanas muskuļu rajonā un asociējas ar fibromialģijas sindromam raksturīgām problēmām, tādām kā trauksme, depresija, tensijas tipa galvassāpes, miega traucējumi. Abramovičs un kolēģi pētīja 61 JIA slimnieku un konstatēja, ka 34,4% no tiem ir aktīvs TML artrīts, 34,4% – miofasciālais sāpju sindroms, savukārt 18% slimnieku bija abu iepriekš minēto patoloģiju kombinācija (*Abramowicz et al., 2013; Fam et al., 2006; Ropper et al., 2016*).

Subjektīvās sūdzības par TML traucējumiem ne vienmēr korelē ar MRI atradi. Ma un citi konstatēja, ka 32/48 (67%) pacientu ar aktīvām izmaiņām MRI un arī 5/19 (21%) pacientiem bez MRI izmaiņām anamnēzē bija sūdzības par TML traucējumiem – sāpes, samazināts mutes atvērums vai krepitācija pēdējo divu nedēļu laikā (*Ma et al., 2015*). Vairākos pētījumos konstatēts, ka sāpes nekorelē vai vāji korelē ar MRI atradi, piemēram, Kellers un citi konstatēja, ka tikai 37% pacientu bija sāpes TML apvidū, Tvilta un citi konstatēja, ka tikai 11 no 97 bērniem ir sāpes, tomēr pētījumu rezultātus ietekmē tas, cik detalizēti ir ievākta anamnēze un vai aptaujā par sūdzībām ir izmantota speciāla anketa (*Keller et al., 2015; Twilt et al., 2004; Müller et al., 2009; Weiss et al., 2008*).

2.2. tabula

Ar TML artrītu saistītie simptomi un pazīmes*

Simptomi	Pazīmes
Sāpes vai grūtības košļāšanas laikā	Samazināts mutes atvērums
Sāpes, maksimāli atverot muti	Apakšžokļa deviācija maksimāla mutes atvēruma gadījumā
TML rīta stīvums	Samazināta protružija, laterālas kustības
Noguruma sajūta TML rajonā	Asimetriska protružija
Galvassāpes	TML krepitācija
Sāpes kakla rajonā	Sāpes un/vai jutīgums palpācijas laikā TML un košanas muskuļos
Citi, retāki simptomi	Samazināts sakodiena spēks

* Adaptēta no *Stoustrup & Koos, 2015*.

Izmeklējot juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem TML, objektīvi:

- 1) vizuāli tiek vērtētas tādas pazīmes kā pietūkums, apsārtums, simetrija. Pietūkumu TML artrīta gadījumā novēro reti. Arī apsārtums nav raksturīgs hroniska artrīta pacientiem. Ja locītavā jau notikušas strukturālas izmaiņas, vizuāli var novērot mikrognātiju vai retrognātiju;
- 2) palpācija tiek veikta, novietojot rādītājpirkstus priekšā ārējai auss ejai un palūdzot pacientu atvērt muti. Mutes atvēršanas brīdī eksaminētāja pirksts ieslīd TML bedrītē. Tiek novērtēta lokālā temperatūra, jutīgums, izsvīdums, krepitācija, klikšķēšana;
- 3) tiek novērtētas kustības – mutes atvēršana, kā arī apakšžokļa deviācija. Mutes atvērums mēra ar metāla lineālu starp pacienta centrālajiem priekšzobiem, mutei jābūt maksimāli atvērtai. Normā šis attālums vecumā līdz 10 gadiem ir vismaz 35 mm, savukārt vecākiem bērniem vismaz 40 mm. Tiek vērtēta arī apakšžokļa deviācija attiecībā pret augšžokli, kas normā ir mazāka par 2 mm (*Fam et al.*, 2006).

No objektīvās atrades vairākos pētījumos konstatēts, ka samazināts mutes atvērums pat līdz 6,7 reizēm palielina TML artrīta iespēju (*Abramowicz et al.*, 2013; *Stoll et al.*, 2012; *Müller et al.*, 2009). Noskaidrots arī, ka apakšžokļa deviācija, atverot muti, ir ar augstu specifitāti, bet zemu sensitivitāti (*Abramowicz et al.*, 2013). Kellera pētījumā pacientu mutes atvērums ir salīdzināts ar veselu bērnu ortodontiskās izmeklēšanas rezultātiem atbilstoši vecuma un dzimuma percentilēm (20719 bērnu kohorta) un konstatēts, ka vidējais mutes atvērums pacientiem bija tikai par 0,2 mm un 0,6 mm (attiecīgi reimatologa un ortodonta veiktā izmeklēšanā) mazāks nekā kontroles grupā, vidēji 47,4 mm un 49,4 mm. Tomēr, salīdzinot ar MRI atradi, Kellers un citi secināja, ka samazināts mutes atvērums norāda uz TML deformāciju un nevar tikt izmantots agrīnu iekaisuma radītu izmaiņu diagnosticēšanai (*Keller et al.*, 2015). Savukārt Stenks un citi secina, ka informatīvāki ir regulāri mutes atvēruma mērījumi dinamikā, bet vienreizējam mērījumam ir mazāka nozīme un tā interpretācija reizēm var būt apgrūtināta (*Steenks et al.*, 2015). Jebkurā gadījumā mutes atvērums ir būtisks TML bojājuma rādītājs, kas regulāri jāizvērtē katram JIA slimniekam.

Kellers un citi ir konstatējuši, ka TML klīniskie simptomi korelē tikai ar strukturālām izmaiņām MRI (*Keller et al.*, 2015). Tomēr ir svarīgi, kādi klīniskie simptomi tiek izvērtēti un reģistrēti. Dažādos pētījumos tie atšķiras. Kellera pētījumā reimatoloģiskā izmeklēšanā tika izvērtēts pietūkums, sāpīgums, kustību apjoma ierobežojums, tika palpētas TML, mērīts maksimālais mutes atvērums starp incisālajiem zobiem, novērtēta vizuālā asimetrija, retrognātija. Tomēr TML artrīta simptomi var būt arī galvassāpes, skaņas ausīs, sāpes košanas

muskulatūras un deniņu muskulatūras apvidū u. c. Izvērtējot TML, jāņem vērā, ka sāpes var būt ne tikai locītavu rajonā, bet arī sejas, biežāk košanas, muskuļos.

Praksē locītavu izmeklēšanai tiek izmantoti dažādi skrīningi. Muskuloskeletālās sistēmas izvērtēšanai primārās aprūpes speciālistiem tiek ieteikts pediatrikais gaitas, roku, kāju un muguras skrīnings jeb pGALS (*paediatric Gait Arms Legs and Spine*) (Foster, Jandial, 2013). Šajā skrīningā ir iekļauta arī TML izmeklēšana, kas tiek veikta, lūdzot pacientu šķērseniski ievietot mutē trīs rokas pirkstus, tādējādi izvērtējot mutes atvērumu un apakšžokļa deviāciju. Šajā skrīningā netiek iekļauti papildu jautājumi par subjektīvām sūdzībām saistībā ar šīm locītavām, kā arī nav paredzēta deniņu un košanas muskuļu palpācija.

Bērnu reimatologi praksē izmanto detalizētāku locītavu izmeklēšanu, piemēram, 71 locītavas izmeklēšanu, kas savukārt integrēta slimības aktivitāti raksturojošā skalā jeb JADAS-71 (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*). JADAS sevī ietver aktīvo locītavu skaitu, normalizēto EGĀ vai CRP, pacienta/vecāku VAS vispārējo vērtējumu par slimību (diapazonā no 0 līdz 10), kā arī ārsta VAS vērtējumu par slimības aktivitāti (diapazonā no 0 līdz 10). Šajā gadījumā locītavas tiek izvērtētas, ņemot vērā pietūkumu, kustību ierobežojumu un sāpes kustību vai palpācijas laikā. Locītava tiek uzskatīta par aktīvu, ja tajā novēro pietūkumu vai sāpes un kustību ierobežojumu. Sāpes tikai palpācijas laikā bez kustību ierobežojumiem netiek uzskatītas par aktīvas locītavas pazīmēm (Consolaro et al., 2016). Izvērtējot TML tikai ar šī skrīninga palīdzību, tāpat kā pGALS skrīningā netiek paredzēta muskuļu palpācija un apakšžokļa deviācijas novērtēšana.

Svarīgi ir izveidot vienkāršu un unificētu skrīningu TML izvērtēšanai praksē. Šādu skrīningu izveidoja un rekomendēja lietot darba grupa TML artrīta problēmām veltītajā konferencē Ķīlē 2011. gadā.

TML artrīta skrīnings (5 soļi) (Bernd Koos, the EURO tmJOINT collaborative suggestion, 2011, Kiel):

- 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 (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) vecākiem par 10 gadiem ≤ 40 mm vai normāls
 - c) atkārtotas vizītes gadījumā – vai mutes atvērums samazinājies par 7 mm vai vairāk);

5) maksimāla mutes atvēruma gadījumā – deviācija vairāk par 2 mm vai norma.

Minētais skrīnings tika izmantots, izmeklējot mūsu pētījumā iekļautos pacientus. Tomēr pēdējos gados publicētas arī citas iespējamā skrīninga versijas, piemēram, Stenks un citi 2015. gadā publicējuši 3 minūšu skrīningu, kas sastāv no:

- pieciem (5) ar anamnēzi saistītiem jautājumiem, uz kuriem jāatbild ar jā vai nē:

- 1) košļāšanas problēmas;
- 2) vai ēd lēnāk nekā citi;
- 3) vai ir grūti ēst cietāku barību;
- 4) vai ir sāpes ēdot;
- 5) vai ir samazināts mutes atvērums,

- un sešiem (6) klīniskās izmeklēšanas darbībām:

- 1) vai ir samazināts mutes atvērums (par normu pieņemtas identiskas vērtības kā Kosa skrīningā);

- 2) krepitācija;
- 3) sāpes maksimāla mutes atvēruma gadījumā;
- 4) deviācija maksimāla mutes atvēruma gadījumā (> 2 mm);
- 5) vai ir redzama asimetrija;
- 6) retrognātija (Steenks *et al.*, 2015).

Kopējais skrīninga punktu skaits ir 11. Sākotnēji pētījumā tika pieņemts, ka jau viena pazīme var liecināt par TML artrītu. Izvērtējot skrīninga korelāciju ar JADAS-27, tika noskaidrots, ka vismaz divas pazīmes uzskatāmas par labāku indikatoru iespējamam TML bojājumam. Skrīninga korelācija tika vērtēta tieši ar JADAS-27, jo šajā skalā nav iekļauta TML izmeklēšana, tādējādi izslēdzot TML izmeklējuma ietekmi uz JADAS vērtību.

Kopumā, izvērtējot TML artrīta subjektīvās sūdzības un simptomus, Stoustrup un Koos rekomendē atcerēties par:

- 1) pacienta sūdzībām;
- 2) klīniskajām pazīmēm – TML, *musculus masseter* un *musculus temporalis* palpāciju;
- 3) kraniofaciālās morfoloģijas un augšanas īpatnībām – mutes atvērumu, kā arī zoda deviāciju uz sāniem maksimāla mutes atvēruma laikā (Stoustrup & Koos, 2015).

2.4.2. Ultrasonogrāfija

USG ir metode, kas ir viegli pieejama, relatīvi lēta un neinvazīva, bez radioaktīvā starojuma un kopumā bērnu reimatoloģijā tiek plaši lietota, lai diagnosticētu akūtu iekaisumu un šķidrumu locītavas somiņā, sinoviālā apvalka sabiezējumu, tenosinovītu. Tomēr pētījumi rāda, ka atsevišķu locītavu, tai skaitā sakroileālo locītavu un TML, izmeklēšanā šī metode nav pietiekami sensitīva (*Sheybani et al.*, 2013).

Millera pētījumā secināts, ka USG nevar izmantot par ticamu skrīningu TML artrītam, jo grūti izvērtēt visas locītavas struktūras – īpaši ierobežota ir iespēja izvērtēt mediālo locītavas projekciju. USG metodei tika konstatēta augsta specifitāte, bet zema sensitivitāte. USG izmeklējuma rezultāts ir ļoti atkarīgs arī no operatora subjektīvās uztveres (*Müller et al.*, 2009). Veisa un kolēģu pētījumā aktīvas TML artrīta pazīmes ar USG metodi netika diagnosticētas nevienā gadījumā, hroniska artrīta pazīmes 32 pacientu grupā atrada 69% gadījumu ar MRI un 28% gadījumu ar USG (*Weiss et al.*, 2008).

Attīstoties USG tehnoloģijām, kā arī veicinot bērnu reimatologu iesaistīšanos vizuālās diagnostikas aktivitātēs, tai skaitā USG, šī situācija var mainīties. Augstas izšķirtspējas USG var tik izmantota TML artrīta diagnostikā gadījumos, kad MRI nav pieejama, ir kontrindicēta, kā arī lai novērtētu procesu dinamiku. USG ir priekšrocības, novērtējot locītavas diska dislokāciju un intraartikulāro šķidrumu, savukārt mazāk iespēju ar šo metodi ir diagnosticēt osteoartrīta pazīmes (*Fuente et al.*, 2016; *Assaf et al.*, 2013; *Jank et al.*, 2007; *Melis et al.*, 2007).

2.4.3. Konvencionālā rentgenogramma, datortomogrāfija un konusa staru datortomogrāfija

Vēsturiski visbiežāk lietotā metode artrīta diagnostikā ir bijusi konvencionālā rentgenogramma, tomēr iekaisuma diagnosticēšana preerozīvā fāzē ar šo metodi ir ierobežota. Lielākoties ar to tiek izvērtēti apakšžokļa kondiļi, to saplacinājums vai reizēm pat to trūkums. Lai redzētu erozijas, vispirms jānotiek izmaiņām locītavas skrimslī, respektīvi, tās ir vēlīnas iekaisuma sekas (*Sheybani et al.*, 2013; *Larheim et al.*, 2015). TML vizualizāciju ar Rtg ierobežo uzslāņojumi no apkārtējiem kaulu audiem, kas apgrūtina tādu pazīmju diagnosticēšanu kā mīksto audu tūska, izsvīdums, fokāla periartikulāra osteopēnija (*Sheybani et al.*, 2013).

Panorāmiskā tomogrāfija sniedz 2-dimensionālu žokļu attēlu, kas tiek izmantots, lai izvērtētu kondiļu patoloģiju un novērtētu apakšžokļa asimetriju, tomēr ar tās palīdzību nav iespējams identificēt neliela izmēra kaulu bojājumus (*Al-Shwaikh et al.*, 2016).

Ar datortomogrāfijas palīdzību iespējams vizualizēt kaulu strukturālās izmaiņas, ko nevar diagnosticēt ar konvencionālo Rtg, kā arī locītavu iespējams izvērtēt trijās dimensijās. Lai precīzāk izvērtētu patoloģiskās izmaiņas, ir izveidotas no dzimuma un vecuma atkarīgas normas kondiļu un *fossa glenoidalis* formai un izmēriem (Karlo *et al.*, 2010). Tomēr datortomogrāfijai ir zema sensitivitāte agrīnu iekaisuma izmaiņu diagnostikā, kā arī jāērēķinās ar lielu starojuma devu (Fuente *et al.*, 2016).

Konusa staru datortomogrāfija Eiropā tiek lietota kopš 1996. gada. Tās gadījumā tiek lietots konusu veidojošs rentgena starojums. Ar ātru rentgena staru un digitālā detektora 180° vai biežāk 360° rotāciju tiek iegūts 2-dimensionāls vai 3-dimensionāls attēls. Salīdzinot ar panorāmiskajiem rentgena uzņēmumiem, īsākā laikā un ar zemu radiācijas devu iespējams iegūt daudz attēlu (Farman, Scarfe, 2009).

Konusa staru datortomogrāfijas rezultāti liecina, ka JIA slimniekiem novēro nozīmīgu apakšžokļa kondiļu asimetriju, kā arī dažādas pakāpes destrukciju, sākot ar erozijām un beidzot ar gandrīz pilnīgu galviņu deformāciju (Huntjens *et al.*, 2008). Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta ortodonti, izmeklējot JIA slimniekus ar konusa staru datortomogrāfiju, kā biežāko patoloģiju atrada apakšžokļa kondiļu galviņu saplacinājumu, nedaudz retāk – erozijas un osteofitus. Savukārt kontroles grupā reizēm tika atrasts viegls kondiļu saplacinājums, kas var būt arī normāls attīstības variants (Al-Shwaikh *et al.*, 2016).

2.4.4. Magnētiskās rezonanses izmeklējums

Ar MRI metodi iespējams izvērtēt visas TML struktūras (Larheim *et al.*, 2015). Pateicoties MRI ar kontrastvielu, TML artrīta agrīna diagnostika ir ievērojami uzlabojusies (Müller *et al.*, 2009; Ringold, Cron, 2009). Pašlaik MRI tiek uzskatīta par TML artrīta skrīninga metodi pat bez klīniskajiem simptomiem un īpaši – pacientiem ar augstāku risku (Argyropoulou *et al.*, 2009; Pedersen *et al.*, 2008; Weiss *et al.*, 2008). Hausers un kolēģi retrospektīvi izvērtēja no jauna diagnosticētu 111 JIA slimnieku MRI, kas veikti 5 mēnešu laikā no diagnozes noteikšanas brīža. TML artrīts tika konstatēts 82% pacientu. Šis pētījums pierādīja MRI nozīmi ārstēšanas taktikas izvēlē, jo tieši MRI izmeklējuma rezultāti noteica ārstēšanas taktiku – 60 pacienti saņēma intraartikulāru glikokortikoīdu injekciju, savukārt 9 pacientiem tika uzsākta sistēmiska terapija (Hauser *et al.*, 2014).

Pētījumos apstiprināts, ka, salīdzinot ar klīnisko un USG izmeklēšanu, ar MRI tiek atklāti vairāk TML artrīta gadījumu (Weiss *et al.*, 2008).

Lielākoties TML artrīts, izmeklējot ar MRI, tiek konstatēts bilaterāli, bet ar konvencionālo rentgenogrammu – biežāk unilaterāli, kas liecina par augstāku MRI metodes sensitivitāti (Müller *et al.*, 2009; Larheim *et al.*, 2015).

Par akūtām TML artrīta pazīmēm MRI tiek uzskatītas: pastiprināta sinoviālā apvalka kontrastēšanās (tiek vērtēta pretrunīgi), izsvīdums, sinoviālā apvalka sabiezējums, kaula smadzeņu tūska. MRI reizēm grūti atšķirt sinoviālo apvalku no locītavas izsvīduma un locītavas kapsulas, tādēļ daži autori ieviesuši terminu “locītavas mīkstie audi” (Kalle *et al.*, 2013; Kellenberger *et al.*, 2015; Meyers, Laor, 2013; Müller *et al.*, 2009; Vaid *et al.*, 2014). Agrīnākā TML artrīta pazīme ir sinoviālā apvalka kontrastēšanās, kas var būt viegla, vidēja vai smaga. Otrā biežākā pazīme ir izsvīdums locītavas somiņā. Sākotnēji TML artrīta gadījumā izsvīdums locītavā var būt pavisam neliels, savukārt vēlīnās artrīta fāzēs tā vairs nav. Savukārt kaula smadzeņu tūska var novērot gan agrīnās, gan vēlīnās artrīta fāzēs (Vaid *et al.*, 2014).

Ilglaiēcīga slimība var radīt *pannus* veidošanos, skrimšļa bojājumu (tas kļūst plānāks un var pat izzust), subhondrālā kaula bojājumu ar erozijām, diska deformācijas un nepareizu novietojumu, kondiļu un locītavas bedrīšu saplacinājumu, kaulu destrukciju, hipertrofisku kaula veidošanos – osteofītus, mikrognātiju (Kellenberger *et al.*, 2015; Meyers, Laor, 2013; Müller *et al.*, 2009; Vaid *et al.*, 2014).

Līdz šim TML MRI atrade daļēji ir balstījusies uz pieredzējuša radiologa subjektīvo vērtējumu. Piemēram, sinoviālā apvalka kontrastēšanās parasti tiek vērtēta kā viegla, vidēja vai izteikta. Kellera pētījumā sinoviālā apvalka kontrastēšanās ir vērtēta kā viegla, kad signāla intensitāte līdzvērtīga muskuļiem, bet kā smaga, ja signāla intensitāte līdzvērtīga asinsvadiem (Keller *et al.*, 2015). 2015. gadā publicētā pētījumā par TML MRI ir meklēta iespēja objektivizēt atradi, izmantojot kvantitatīvas metodes, lai izvērtētu sinoviālā apvalka un apakšžokļa kondiļu kontrastēšanās intensitāti, kas nākotnē, iespējams, dos iespēju precīzāk noteikt procesa aktivitāti (Ma *et al.*, 2015). Tomēr sinoviālā apvalka kontrastēšanās kā akūta artrīta pazīme ir vērtēta arī pretrunīgi; piemēram, Veiss un kolēģi savā pētījumā, ņemot vērā radiologu praktisko pieredzi, sinoviālo kontrastēšanos izvēlējušies nevērtēt kā artrīta pazīmi, jo novērojuši to dažādās pakāpēs arī bērniem bez JIA un TML iesaistes (Weiss *et al.*, 2008). Savukārt citos pētījumos viegla sinoviālā kontrastēšanās novērota kā normas variants bērniem, kam MRI galvai veikts citu iemeslu dēļ, un varētu būt vien intensīvākas apasiņošanas pazīme (Kalle *et al.*, 2013; Moe *et al.*, 2016). Tāpat arī T2 attēlos arī veselīgiem bērniem novēro locītavas šķidruma slānīti (Müller *et al.*, 2009).

Novērtējot kondiļus, jāņem vērā, ka viegli saplacinātas kondiļu galvas dažkārt sastop arī veseliem bērniem un izolēti nav uzskatāmas par artrīta pazīmi, ja vien dinamikā neparādās citas morfoloģiskas izmaiņas (Arvidsson *et al.*, 2009).

Jārēķinās, ka arī MRI ir subjektīvs izmeklējums. Veisa (Weiss *et al.*, 2008) pētījumā, salīdzinot divu radiologu atradi, konstatēts, ka kopumā attiecībā uz jebkurām aktīva vai hroniska iekaisuma pazīmēm radiologiem bija 100% vienprātība ar kappa koeficientu 1,0, bet, vērtējot specifiskas pazīmes, piemēram, izsvīduma gadījumā, vienots viedoklis bija tikai 75% ($\kappa = 0,38$) apjomā, bet sinoviālā apvalka sabiezējuma gadījumā – 62,5% apjomā ($\kappa = 0,33$).

Lai sistematizētu MRI atradi, Vaidis un kolēģi izveidojuši skalu, pēc kuras iesaka vērtēt MRI atradi juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem ar aktīvu un/vai hronisku TML bojājumu. Katra puse tiek vērtēta atsevišķi, savukārt rezultāts tiek saskaitīts atsevišķi aktīvā iekaisuma un hroniskā iekaisuma pazīmēm. Augstāks vērtējums liecina par smagāku bojājumu (2.3 tabula).

Kopumā MRI metode izmantojama gan agrīnā TML artrīta diagnostikā, gan procesa izvērtēšanai dinamikā, kā arī ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai (Vaid *et al.*, 2014).

2.3. tabula

TML MRI atrades sistematizēts novērtējums (Vaid *et al.*, 2014)

MRI atrade	Kreisā puse	Labā puse
I. Kaula smadzeņu tūska Nav tūska = 0 punkti Ir tūska = 1 punkts		
II. Izsvīdums Nav = 0 punkti Viegls difūzs = 1 punkts Priekšējs vai mugurējs fokāls = 2 punkti Priekšējs un mugurējs = 3 punkti Izsvīdums visā locītavas spraugā = 4 punkti		
III. Sinoviālā kontrastēšanās Nav = 0 punkti 1 mm (viegla) = 1 punkts 2 mm (vidēja) = 2 punkti ≥ 3 mm (smaga) = 3 punkti		
IV. Kondiļi Normāli = 0 punkti 1/3 saplacinājums = 1 punkts 2/3 saplacinājums = 2 punkti Pilnīgs saplacinājums = 3 punkti Kondiļu palielinājums = 4 punkti		
V. Disks Normālā pozīcijā = 0 punkti 1/3 destrukcija = 1 punkts 2/3 destrukcija = 2 punkti Pilnīga destrukcija = 3 punkti		

MRI atrade	Kreisā puse	Labā puse
VI. Erozijas Nav = 0 punkti 1/3 virsmas = 1 punkts 2/3 virsmas = 2 punkti 3/3 virsmas = 3 punkti		
VII. Pannus Nav = 0 punkti ≤ 1 mm = 1 punkts 1 – 2 mm = 2 punkti ≥ 3 mm = 3 punkti		
VIII. Osteofīti Nav = 0 punkti 1 vai vairāk = 1 punkts		

Kopējā aktīvā iekaisuma skala (0–8) Kreisā puse _____

Labā puse _____

(I, II, III sadaļa)

Kopējā hroniskā iekaisuma skala (0–14) Kreisā puse _____

Labā puse _____

(IV, V, VI, VII, VIII sadaļa)

2.4.5. Agrīnas un kombinētas diagnostikas nozīme

Vairākos līdz šim veiktajos pētījumos par TML artrītu piedalījušies gan reimatologi, gan ortodonti un stomatologi, gan arī radiologi, kas liecina par šo jomu speciālistu sadarbības nepieciešamību JIA un TML artrīta slimnieku aprūpē (*Ferraz Junior et al.*, 2012; *Carvalho et al.*, 2012).

Bernds Koos un kolēģi ir mēģinājuši klasificēt MRI un konusa staru datortomogrāfijas atradi, lai atvieglotu ārstēšanas taktikas izvēli. Klasifikācijā ir ietverta konusa staru datortomogrāfijas atrade, kas raksturo locītavas deformāciju un/vai destrukciju, savukārt MRI rezultāts atspoguļo iekaisuma procesu dažādās pakāpēs atbilstoši tam, vai ir sinoviālā apvalka kontrastēšanās un cik tā izteikta, vai ir kaulu tūska un sinoviālā apvalka hipertrofija. Minētie dati tika salīdzināti ar kontroles grupu, kurā konstatēja vieglu sinoviālu kontrastēšanos, kas, kā iepriekš minēts, var būt uzskatāma par normas variantu, kā arī vieglas strukturālas izmaiņas, tomēr artrīta grupā 83% gadījumu bija smagas strukturālas izmaiņas. Tomēr tiek diskutēts, vai vienmēr konusa staru datortomogrāfijas radītais starojums atsvēr izmeklējumā iegūto informāciju, tādēļ jāņem vērā, ka šie dati vairāk indicēti gadījumos, kad nepieciešama ortodontiska terapija (*Koos et al.*, 2013).

Agrīna diagnostika ir būtiska, jo ir noskaidrots, ka apakšžokļa kondiļi spēj reģenerēties. Tvilta un kolēģi pētīja pacientu grupu ar 5 gadu intervālu un konstatēja, ka 69%

pacientu tika novērota uzlabošanās, kas tika saistīta arī ar zemu slimības aktivitāti, kas savukārt, iespējams, ir saistīta ar agrīnu un agresīvu terapiju (*Twilt et al.*, 2008).

Multinacionālā 2014. gada pētījumā tika konstatēts, ka uz to brīdi TML artrīta skrīningam nav vienotas pieejas, tomēr ir skaidrs, ka diagnostikā ir būtiski kombinēt dažādas metodes (*Foeldvari, Tzaribachev & Cron*, 2014).

2017. gadā ir publicētas starptautiskas rekomendācijas JIA slimnieku monitorēšanai attiecībā uz TML artrītu gan klīniskajā praksē, gan arī pētījumos, 40 ekspertu darba grupa vienojās par 5 rekomendācijām orofaciālai izmeklēšanai pacientiem ar JIA (*Stoustrup et al.*, 2017):

1) slimības anamnēzes dati: dzimums, vecums izmeklēšanas brīdī, JIA tips, slimības ilgums, agrāk un izmeklēšanas laikā lietotie medikamenti, agrākā un izmeklēšanas laikā lietotā ortodontiskā terapija, slimības aktivitāte;

2) pacientam ir jājautā par orofaciāliem simptomiem, precizējot lokalizāciju, intensitāti, biežumu, raksturu un apstākļus, kuros simptomi parādās. Šajā sakarā darba grupa plāno izveidot speciālu aptaujas lapu;

3) klīniskā orofaciālo simptomu izvērtēšana ietver TML palpāciju, košanas un deniņu muskuļa palpāciju, sāpju izvērtēšanu palpācijas laikā un pie apakšžokļa kustībām, locītavas skaņu novērtēšana (krakšķēšana, klikšķēšana u. tml.);

4) klīniskā orofaciālo funkciju izvērtēšana – maksimālais mutes atvērums, deviācija, atverot muti, protrūzija, laterotrūzija, kondiļu translācija (slīdēšana uz priekšu un atpakaļ), atverot muti;

5) klīniskā sejas morfoloģijas un simetrijas novērtēšana, apakšžokļa sagitālās pozīcijas izvērtēšana, sejas apakšējās daļas asimetrijas novērtēšana frontālā plaknē.

Lai realizētu šādu izmeklēšanu katram JIA slimniekam, nepieciešama reimatologu un ortodontu cieša sadarbība (*Stoustrup et al.*, 2017).

2.5. TML artrīta vispārējās un lokālās terapijas iespējas

JIA ārstēšana ir medikamentoza un nemedikamentoza. Mūsdienu JIA vadlīnijas attiecībā uz medikamentozo terapiju nosaka, ka poliartikulāra JIA ārstēšana tiek uzsākta ar sintētiskiem slimību modificējošiem medikamentiem – visbiežāk metotreksātu (MTX), bet, ja šī terapija nav pietiekami efektīva, tiek pievienoti bioloģiskie slimību modificējošie medikamenti, no kuriem Latvijā tiek lietoti etanercepts, adalimumabs, abatacepts vai tocilizumabs, atsevišķos gadījumos anakinra (Latvijas Pediātru reimatologu asociācija. Juvenila idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas. Nacionālais veselības dienests, rīkojums

21.06.2016. Nr. KV 03-2016). Uzsākot terapiju, kā arī paasinājumu gadījumā pārsvarā visi pacienti saņem arī nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) kursus, reizēm glikokortikoidus sistēmiski.

Sistēmiskā artrīta terapija ar MTX un bioloģiskiem slimību modificējošiem medikamentiem, NSPL un glikokortikoidiem var mazināt iekaisuma aktivitāti TML, tomēr bieži vien ar šo terapiju nepietiek un TML artrīta simptomi turpinās (*Ringold & Cron, 2009; Stoll et al., 2012.*). Šādos gadījumos nepieciešams lemt par intraartikulāras glikokortikoīdu injekcijas veikšanu. Veisa pētījumā pacientiem, kuriem tika veikta intraartikulāra injekcija, MRI tika atkārtots pēc 6 mēnešiem, un 5 no 6 pacientiem izsvīdums locītavās un/vai sinoviālā apvalka sabiezējums bija mazinājies (*Weiss et al., 2008*). Intraartikulāro injekciju pozitīvā ietekme, piemēram, simptomu atvieglošana, iekaisuma pazīmju mazināšanās MRI, minēta daudzos pētījumos (*Ravelli & Martini, 2007; Weiss et al., 2008; Arabshahi et al., 2005; Stoll et al., 2012*).

Vairākos pētījumos konstatēts, ka intraartikulāras glikokortikoīdu injekcijas palīdz palielināt mutes atvērumu (*Weiss et al., 2008; Arabshahi et al., 2005; Ringold, Cron, 2009*). Tomēr Stoustrup un kolēģi sistemātiskā literatūras pārskatā konstatē, ka līdzšinējie pētījumi nav pietiekami, lai spriestu par intraartikulāro injekciju efektu un iespējamo ietekmi uz apakšžokļa augšanu (*Stoustrup et al., 2013*). Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina par iespējamu intraartikulāro steroīdu negatīvu ietekmi uz apakšžokļa augšanu (*Stoustrup et al., 2008*). Ne visos gadījumos intraartikulāro steroīdu injekcija dod vēlamu rezultātu, piemēram, Stolla un kolēģu pētījumā 32% pacientu pēc intraartikulāras steroīdu injekcijas dinamikā konstatēja pasliktināšanos ar jaunu eroziju veidošanos, 16% pacientu stāvoklis saglabājās nemainīgs, 51% pacientu artrīta pazīmes mazinājās. Savukārt no blaknēm biežākās ir lokālas audu atrofijas injekcijas vietā. Lai novērstu daļu no blaknēm, tiek rekomendēts intraartikulārās ievades veikt USG, CT vai MRI kontrolē (*Arabshahi et al., 2005; Parra et al., 2010*).

Attiecībā uz ārstēšanas metodes izvēli – indikācija intraartikulāro glikokortikoīdu (triamcinolona heksacetonīda vai triamcinolona acetonīda) ievadīšanai TML līdzšinējos pētījumos ir iekaisumam raksturīga atrade MRI (*Weiss et al., 2008; Arabshahi et al., 2005; Stoll et al., 2012*). Trūkst pētījumu par sistēmiskās terapijas ietekmi uz TML artrītu, kas, iespējams, daļā gadījumu ir pietiekama, lai mazinātu iekaisumu TML un novērstu locītavas destrukciju. Līdz šim ir tikai viens pētījums par MTX ietekmi uz TML artrītu, kur konstatēts, ka TML bojājums pacientiem, kuri saņem MTX, ir mazāk izteikts (*Ince et al., 1999*). Klīnicisti atzīmē, ka agrīna JIA slimnieku ārstēšana ar bioloģiskajiem medikamentiem mazina

dažādu locītavu, t. sk. arī TML, deformāciju attīstību, tomēr pētījumu par šo jautājumu līdz šim nav.

Atsevišķos pētījumos ir aprakstītas arī citas TML artrīta terapijas iespējas, piemēram, deksametazona jonoforēze, ko veic caur ādu. Sāpes mazinājās 11 no 15 pacientiem, mutes atvērums uzlabojās 19 no 28 pacientiem (*Mina et al.*, 2011). Ir pētīta arī iespēja intraartikulāri ievadīt bioloģiskos medikamentus, piemēram, infiksimabu (*Stoll et al.*, 2013), tomēr vēl trūkst pārliecinošu pierādījumu, lai šīs metodes ieviestu plašāk. Eksperimentālā pētījumā ar mākslīgi inducētu artrītu trušiem tika konstatēts, ka sistēmiskai ārstēšanai ar etanerceptu ir priekšrocības salīdzinājumā ar intraartikulāru tā ievadi, tomēr secināts, ka, iespējams, etanercepts locītavās bijis ievadīts nepietiekamā daudzumā (*Stoustrup et al.*, 2009).

Terapijas iespējas un veidus TML artrīta gadījumā var iedalīt arī artrīta un dentofaciālo deformāciju grupās. Otrās grupas pacientu terapijas iespējas ir speciāli veidotas kapes, fizioterapija, ortodontiskā terapija un arī ķirurģiska ārstēšana (*Veldhuis E. C., Veldhuis A. H., Koudstaal*, 2014; *Farronato et al.*, 2009).

Nemedikamentozā terapija JIA gadījumā ir lokālas aukstuma aplikācijas sāpošajām locītavām un ārstnieciskā vingrošana. Blakus esošo struktūru dēļ aukstuma aplikācijas nevar lietot TML artrīta gadījumā, savukārt ārstnieciskās vingrošanas iespējas ir, tomēr Latvijā nav plaši pieejamas, turklāt par šo jautājumu vēl trūkst pētījumu.

3. MATERIĀLS UN METODES

3.1. Pētījuma uzbūve

Prospektīvs šķērsriezuma pētījums, veidots no 4 daļām:

- 1) JIA pacientu grupas demogrāfisko un slimību raksturojošo rādītāju analīze;
- 2) TML artrīta attīstību ietekmējošo faktoru noteikšana pacientu grupā ar TML artrīta pazīmēm MRI – MRI pozitīvajā (MRI(+)) grupā – un bez artrīta pazīmēm MRI – MRI negatīvajā (MRI(-)) grupā, 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 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 pacientiem, kuriem nav TML traucējumu simptomu (asimptomātiskiem pacientiem).

Promocijas darbs veikts valsts terciārās aprūpes iestādē, 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.

3.2. Pētījuma subjektu datu atlase un pētījuma populācijas raksturojums

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

No pētījumā iekļautajiem pacientiem 80 pacientiem bija subjektīvas sūdzības un/vai objektīva atrade, kas var liecināt par TML artrītu, bet 11 pacienti bija asimptomātiski, 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 tūska, pastiprināta kontrastvielas uzkrāšanās sinoviālajā apvalkā, izsvīdums, pannus) un/vai locītavā ieejošo struktūru bojājumu (apakšžokļa kaula galviņu saplacinājums, deniņu kaula bedrītes saplacinājums, osteofīti, erozijas). 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).

Pacienti ar izmaiņām MRI (MRI pozitīvā grupa) 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. 3.1. attēlu.

3.1. attēls. Pētījuma grupas

3.3. 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 Rīgas Stradiņa universitātes Imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorijas asins bankas.

3.4. 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, – 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 skalā no 0 līdz 10 cm, 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 Pediatru reimatologu asociācija. Juvenila idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas. Nacionālais veselības dienests, rīkojums Nr. KV 03-2016 21.06.2016.).

Rīta stīvums locītavās, kas neilgst vairāk par 15 minūtēm, ir viens no kritērijiem neaktīvai slimībai (*Wallace et al.*, 2011) (sk. 6. pielikumu).

3.5. Radioloģisko datu analīze

Tika veikta TML standarta MRI ar kontrastvielu: T1 un T2 FS koronārā plaknē, T1 un T2 slīpi sagitālā plaknē; pēc intravenozas kontrastvielas ievades T1 slīpi sagitāli un T1 FS aksiāli (8–10 minūtes pēc injekcijas). Standarta deva gadolīnu saturošai kontrastvielai ir 0,2 mL/kg ķermeņa svara. T1 attēli sniedz informāciju par intraartikulārā diska struktūru un novietojumu. T2 attēli ar tauku supresiju ir sensitīvi attiecībā uz 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 (sk. 6. pielikumu).

3.6. Laboratorisko rādītāju analīze

3.6.1. 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 Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijā ar imūnfluorescences metodi: par pozitīvu tika uzskatīts titrs 1 : 80; titra lielums netika ņemts vērā, bet vērtējums norādīts tikai kā pozitīvs vai negatīvs.

3.6.2. 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 izšķiršanas 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 II klases alēļu genotipēšanas rezultātus sk. 2.–5. pielikumā).

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 pie komplementāriem meklējamiem DNS iecirkņiem uz vienķēžu DNS. Tālāk temperatūra tiek paaugstināta līdz vidēji 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.

3.7. 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 un publicēts 2014. gadā (*Koos et al.*, 2014). Ņemot vērā, ka mūsu pētījums ir sākts 2010. gadā, bet minētais skrīnings publicēts tikai 2014. gadā, tas nav veikts visiem pētījuma pacientiem.

TML artrīta skrīninga piecu soļu ilustrāciju sk. 3.2.–3.6. att.

1. **TML palpācija** – sāpīga vai nesāpīga (palpācijas laikā mute aizvērta un relaksēta) – sk. 3.2. attēlu.

3.2. attēls. **TML artrīta skrīnings, 1. solis**
(foto no personīgā arhīva)

2. ***Musculus masseter* palpācija** – sāpīga vai nesāpīga (palpācijas laikā mute aizvērta un relaksēta) – sk. 3.3. attēlu.

3.3. attēls. **TML artrīta skrīnings, 2. solis**
(foto no personīgā arhīva)

3. ***Musculus temporalis* palpācija** – sāpīga vai nesāpīga (palpācijas laikā mute aizvērta un relaksēta) – sk. 3.4. attēlu.

3.4. attēls. TML artrīta skrīnings, 3. solis
(foto no personīgā arhīva)

4. **Mutes atvērums** (starp priekšzobiem; pacients pats atver muti, cik plati spēj) – sk. 3.5 attēlu:

- a) līdz 10 gadu vecumam ≤ 35 mm vai normāls;
- b) pēc 10 gadu vecuma ≤ 40 mm vai normāls;
- c) atkārtotas vizītes laikā – vai mutes atvērums samazinājies par 7 mm vai vairāk;

3.5. attēls. TML artrīta skrīnings, 4. solis
(foto no personīgā arhīva)

5. Maksimāla mutes atvēruma gadījumā apakšžokļa deviācija ir vairāk par 2 mm vai norma – sk. 3.6. attēlu.

3.6. attēls. TML artrīta skrīnings, 5. solis
(foto no personīgā arhīva)

3.8. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze visā pacientu grupā, kā arī salīdzinot MRI pozitīvo un MRI negatīvo 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. Izredžu attiecības tika aprēķinātas, izmantojot Kokrana–Mantela–Hencela procedūru. Izmantojot *EPI INFO* programmas 6. versiju, tika aprēķināta P vērtība $< 0,05$ un OR ar 95% konfidences intervālu un Fišera korekciju mazām grupām (*Harbage, Dean, 1999*). Tika aprēķināts, ka, lai iegūtu vismaz 80% pētījuma jaudu un ar 5% ticamības līmeni noteiktu protektīvo OR, pieņemot, ka izplatība kontroles grupā ir 70%, bet pētāmajā grupā 30%, kontroles grupā jābūt vismaz 18, bet gadījumu grupā – vismaz 36 indivīdiem.

C reaktīvā proteīna rādītāju un eritrocītu grimšanas ātruma salīdzinājumam tika lietots neparametriskais Manna–Vītņija U kritērijs.

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

4. REZULTĀTI

4.1. Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji

No 91 pētījuma pacienta 64 (70%) bija meitenes un 27 (30%) zēni. Vidējais pacientu vecums MRI veikšanas brīdī bija 13,6 gadi (SN = 3,1 gads) (6,0–17,9 gadi). Sadalījums pa JIA tipiem bija šāds: seronegatīvs poliartrīts – 55 pacientiem (60%), seropozitīvs poliartrīts – 7 (8%), persistējošs oligoartrīts – 2 (2%), progresējošs oligoartrīts – 8 (9%), artrīts ar entezītu – 14 (16%), nediferencēts artrīts – 3 (3%), sistēmisks artrīts – 2 (2%) pacientiem. 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 punkti (SN = 1,04) (0–8 punkti), vidējais sāpju vērtējums pēc vizuālo analoģu skalas – 4 punkti (SN = 2) (0–8 punkti), pacientu vidējais vērtējums par vispārējo labklājību – 4 punkti (SN = 2) (0–10 punkti), savukārt vidējais ārsta novērtējums par slimības aktivitāti – 5 punkti (SN = 5) (0–10 punkti). Vidējais locītavu rīta stīvums ilga 19,7 minūtes (SN = 45,1) (0–360 minūtes). Vidējais aktīvo locītavu skaits, ņemot vērā arī tās locītavas, kurās sinovīts apstiprināts ar USG metodi vai MRI, bija 7 (SN = 5) (0–22 locītavas).

No slimību raksturojošiem laboratoriskiem rādītājiem pozitīvas ANA bija 24 (27,6%) pacientiem, pozitīvs RF tika konstatēts 6 (6,7%) pacientiem. HLA B27 antigēns bija pozitīvs 18 (19,8%) pacientiem. No iekaisuma rādītājiem, kas raksturo slimības aktivitāti, vidējais CRO bija 5,5 mg/L (SN = 25,08) (0–180 mg/L), bet EGĀ bija 10,5 mm/h (SN = 18,62) (0–120 mm/h). Slimību raksturojošie rādītāji kopējā pacientu grupā redzami 4.1. tabulā.

4.1. tabula

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
<i>CHAQ</i>	64	0,67	1,04	0	8
VAS – sāpes	65	4	2	0	8
VAS – vispārējā labklājība	65	4	2	0	10

Rādītājs	Pacientu skaits, n	Vidējais	SN	Min.	Maks.
VAS – ārsta 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.

4.2. TML artrīta attīstību ietekmējošie faktori

4.2.1. Demogrāfiskie, slimību raksturojošie klīniskie un laboratoriskie rādītāji

Lai noskaidrotu TML artrīta attīstību ietekmējošos faktoros, atkarībā no MRI rezultāta visi JIA pacienti (n = 91) tika iedalīti divās grupās – MRI pozitīvajā grupā (n = 72) un MRI negatīvajā grupā (n = 19). Izvērtējot rezultātus MRI pozitīvajā un MRI negatīvajā grupā, tika konstatēts, ka nav statistiski nozīmīgu atšķirību demogrāfiskajos (dzimums un vecums), slimību raksturojošajos klīniskajos (slimības ilgums, laiks no diagnozes noteikšanas, aktīvo locītavu skaits, *CHAQ*, VAS – pacienta par sāpēm un vispārējā, VAS ārsta par slimības aktivitāti, rīta stīvums locītavās) un laboratorisko rādītāju (EGĀ, ANA, RF, HLA B 27 antigēns) rezultātos (4.2. tabula). Statistiski nozīmīga bija tikai CRP vērtības atšķirība abās grupās: MRI pozitīvajā grupā – pacientiem ar apstiprinātu TML artrītu – vidējā vērtība bija 6,8 (28) mg/L un MRI negatīvajā grupā – 0,3 (0,4) mg/L, $p = 0,0078$.

4.2. 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)	13,2 (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)

Faktori	MRI(+) grupa (n = 72)	MRI(-) grupa (n = 19)	Kopējā grupa (n = 91)
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		
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 (26,3)
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.

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

HLA II klases alēļu DRB1, DQA1, DQB1 polimorfisms tika analizēts MRI pozitīvajā un kontroles grupā, MRI negatīvajā un kontroles grupā, kā arī savstarpēji MRI pozitīvajā un MRI negatīvajā grupā. MRI pozitīvajā 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) (sk. 4.3. tabulu).

HLA II klases alēles, kas JIA slimnieku MRI pozitīvajā 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 arī MRI negatīvajā JIA slimnieku grupā, norādot uz risku saslimt ar JIA, bet nav uzskatāmas par riska alēlēm temporomandibulāro locītavu artrīta attīstībai (sk. 4.4. tabulu). Arī alēle DRB1*12:01 savukārt biežāk nekā veseliem indivīdiem sastopama MRI negatīvajā grupā (OR = 2,7, p = 0,029).

HLA II klases alēles, kas salīdzinājumā ar kontroles grupu biežāk sastopamas MRI negatīvajā JIA pacientu 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	0,02 3	3,00	1,12–8,02	0,029
DRB1 *12:01	8	0,21	18	0,09	4,77	0,02 9	2,70	1,08–6,75	0,034
DQB1 *05:01	9	0,24	22	0,11	4,54	0,03 3	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 pacientu 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) (4.5. tabula).

4.5. tabula

HLA II klases alēles, kas salīdzinājumā ar veselo indivīdu kontroles grupu JIA pacientu MRI pozitīvajā grupā sastopamas retāk

HLA II klases alēles	MRI pozitīvā 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 *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 pozitīvo ar MRI negatīvo 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 pozitīvās 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 (4.6. 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 hroniska artrīta pazīmēm slimības ilgums nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs – attiecīgi 1,49 (SN = 2,10) un 2,00 gadi (SN = 2,49) (p = 0,159).

**HLA II klases alēļu sastopamība JIA MRI pozitīvajā 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.

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

No 91 JIA pacientu grupas subjektīvi un/vai objektīvi simptomi saistībā ar TML rajonu tika konstatēti 79 pacientiem. Par vienu pacientu nebija informācijas par viņa subjektīvajām sūdzībām, un vienam pacientam 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 puses – 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 ieķeršanās sajūta, sāpes un skaņas ausīs, kā redzams 4.1. attēlā – tika konstatēti salīdzinoši reti. No ļoti retajiem simptomiem vienai pacientei tika konstatēts greizais kakls.

Visbiežāk tika konstatēti divi un trīs subjektīvie simptomi – attiecīgi 27 un 18 pacientiem (37% un 25% no tiem, kuriem bija subjektīvās sūdzības). Savukārt septiņi un astoņi simptomi abos gadījumos tika konstatēti tikai vienam pacientam.

4.1. attēls. JIA kopējās pacientu grupas subjektīvie simptomi

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 – pieciem (5%) pacientiem. Apakšžokļa deviācija no viduslīnijas vairāk par 2 mm pa kreisi tika novērota trijiem (3%), pa labi – pieciem (5%) pacientiem. Ierobežots mutes atvērums (< 4 cm pēc 10 gadu vecuma un < 3 cm par 10 gadiem jaunākiem bērniem) bija tikai 17 (18%) pacientiem. Vizuāla apakšžokļa asimetrija bija vērojama 14 (15%) pacientiem, savukārt mikrognātija – četriem (4%) un retrognātija – diviem (2%) pacientiem. Krepitācija, atverot muti, bija vienam (1%) pacientam, bet krakšķēšana – četriem (4%) pacientiem (sk. 4.2. attēlu).

4.2. attēls. JIA kopējās pacientu grupas objektīvie simptomi

Subjektīvo simptomu skaits konkrētam pacientam lielākajā daļā gadījumu nesakrīt ar objektīvo simptomu skaitu ($p = 0,001$). No tiem pacientiem, kuriem bija divas subjektīvas sūdzības, 13 (48%) pacientiem tika atrasti arī divi objektīvi simptomi; septiņiem (39%) pacientiem, kuriem bija trīs subjektīvas sūdzības, atrada divus objektīvus simptomus, bet pieciem (18%) pacientiem ar divām subjektīvām sūdzībām bija trīs objektīvi simptomi. 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 klīniskās pazīmes tika atklātas, veicot skrīningu; piemēram, piecas un astoņas klīniskās pazīmes tika atrastas, tikai izmeklējot TML ar skrīninga palīdzību ($p = 0,017$).

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

Saistību starp pozitīvu MRI atradi un demogrāfiskajiem, klīniskajiem un 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 ($p = 0,017$; $95\% \text{ TI} = 1,16\text{--}4,73$). 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 astoņiem pacientiem nebija ne subjektīvu, ne objektīvu simptomu, tomēr 11 (57%) no visiem pacientiem 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 aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju. Vidējais subjektīvo sūdzību skaits grupā ar aktīva iekaisuma pazīmēm bija 1,38 ($\text{SN} = 1,30$), grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju tas bija 2,65 ($\text{SN} = 1,90$), bet grupā bez jebkādam MRI pazīmēm – 1,77 ($\text{SN} = 1,24$), $p = 0,020$. Objektīvās sūdzības grupā ar aktīva iekaisuma pazīmēm bija 1,46 ($\text{SN} = 1,36$), grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombināciju – 2,63 ($\text{SN} = 1,69$), grupā bez izmaiņām MRI – 1,85 ($\text{SN} = 1,34$), $p = 0,012$.

Grupā ar aktīvu un hronisku iekaisuma pazīmju kombināciju pacienti biežāk nekā citās grupās sūdzējās par sāpēm ēdot un dziedot; šajā grupā par sāpēm gan kreisajā, gan labajā pusē sūdzējās 29 pacienti (60% no grupas); savukārt grupā ar aktīvām iekaisuma pazīmēm MRI

par sāpēm kreisajā pusē sūdzējās 13 (50%), labajā pusē – 11 (42%) pacienti. Šādas sūdzības bija arī grupā bez iekaisuma pazīmēm MRI – 10 (77%) pacienti sūdzējās par sāpēm labajā, astoņi (61%) – par sāpēm kreisajā pusē.

Par galvassāpēm sūdzējās 13 (27%) kombinēto iekaisuma pazīmju grupas pacienti, trīs (11%) pacienti aktīva iekaisuma grupā un divi (15%) pacienti grupā bez iekaisuma pazīmēm MRI.

Krakšķēšanu no kombinētās iekaisuma grupas pacientiem kreisajā pusē atzīmēja 14 (29%), labajā – 15 (31%) pacienti, no aktīva iekaisuma grupas – divi (15%) pacienti kreisajā, viens (8%) pacients labajā pusē, no grupas bez iekaisuma pazīmēm – divi (15%) pacienti kreisajā un viens (8%) pacients – labajā pusē.

Bija arī tādi subjektīvie simptomi, kas sastopami tikai grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma kombināciju: TML ieķeršanās sajūta 8 (17%) pacientiem gan kreisajā, gan labajā pusē; salīdzinoši rets simptoms – sāpes ausīs – kreisajā pusē bija vienam (2%) pacientam, labajā pusē – četriem (8%); skaņas ausīs abās pusēs bija tikai vienam (8%) pacientam un greizais kakls – arī tikai vienam (8%) pacientam.

Par ierobežotu mutes atvērumu sūdzējās tikai pacienti abās grupās ar patoloģiskām izmaiņām MRI: grupā ar aktīva iekaisuma pazīmēm – divi (8%) pacienti un grupā ar aktīva un hroniska iekaisuma kombināciju – 5 (10%) pacienti.

Statistiski ticami atšķiras tikai ieķeršanās sajūta TML ($p = 0,038$) (sk. 4.3. attēlu).

4.3. attēls. Subjektīvi simptomi TML pacientu grupās ar aktīva iekaisuma pazīmēm 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 (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.

Daļa no objektīvajiem simptomiem bija tikai kombinētā iekaisuma pacientu grupā: mikrognātija – četriem (8%) pacientiem, retrognātija – diviem (4%) pacientiem, un tikai vienam pacientam bija krepitācija, atverot muti. Statistiski ticamas atšķirības grupās attiecībā uz objektīvajiem simptomiem atkarībā no MRI rezultāta netika atrastas (sk. 4.4. attēlu).

4.4. 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, lai novērtētu viedokļu sakritību. Pārsvarā viedokļu sakritība bija laba, par ko liecina kappas koeficients $k = 0,60-0,80$. 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 pieciem 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 slimnieka grupas 26 pacientiem tika konstatētas tikai aktīva iekaisuma pazīmes, savukārt 14 pacientiem netika atrastas nekādas izmaiņas MRI. Ņemot vērā literatūras datus par iespējamām normas variantiem, pacienti ar izolētu vieglu sinoviālu kontrastēšanos, kā arī simetriski saplacinātām kondiļu galviņām tika iekļauti MRI negatīvajā grupā. Rezultātā MRI pozitīvajā grupā bija 72 pacienti, bet MRI negatīvajā grupā – 19 pacienti.

Lielākoties MRI tika aprakstītas četras pazīmes – 21 pacientam (23%), 15 (17%) bērniem nebija nevienas pazīmes, 11 bērniem bija divas un 11 bērniem – sešas pazīmes (12%). 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 pusē, 17 (18%) – labajā pusē; izsvīdums locītavas somiņā bija 41 (45%) pacientam kreisajā pusē, 30 (32%) pacientiem – labajā pusē. Sinoviāla kontrastēšanās kreisajā locītavā tika atrasta 68 (73%) pacientiem, bet labajā – 61 (66%) pacientam, tomēr vidēja vai izteikta sinoviālā kontrastēšanās kreisajā pusē bija tikai 36 (38%) pacientiem, bet labajā pusē – 25 (27%) pacientiem. Pannus kreisajā pusē tika konstatēti pieciem (5%), savukārt labajā pusē – vienam (1%) pacientam (sk. 4.5. attēlu).

Pacientu grupā ar hroniska iekaisuma pazīmēm MRI atrade bija šāda: kondiļu galviņas deformācija kreisajā pusē bija 42 (46%), labajā – 30 (33%) pacientiem; locītavu bedrītes saplacinājums kreisajā pusē – 9 (10%), labajā – 10 (11%) pacientiem. Osteofīti kreisajā locītavā tika atrasti pieciem (5%), labajā – septiņiem (7%) pacientiem; erozijas kreisajā pusē bija 21 (23%), labajā – deviņiem (10%) pacientiem (sk. 4.6. attēlu).

4.5. attēls. Aktīvās iekaisuma pazīmes – kaulu tūska, efūzija, sinovīts (vairāk nekā viegla sinoviāla kontrastēšanās) un pannuss – TML MRI atrade MRI pozitīvajā pacientu grupā

4.6. attēls. Hroniska iekaisuma pazīmju – galviņas deformācijas, bedrītes saplacinājuma, osteofītu un eroziju – TML MRI atrade MRI pozitīvajā pacientu grupā

JIA slimnieku grupā tika iekļauti 11 pacienti, kuriem netika konstatētas ne subjektīvi, ne objektīvi TML artrīta simptomi (t. i., asimptomātiski pacienti). Lielākajai daļai pacientu – astoņiem (73%) – netika atrastas TML artrīta pazīmes (pieciem pacientiem bija viegla sinoviāla kontrastēšanās, kas uzskatāma par normu), bet tikai diviem (18%) pacientiem bija pārliecinošas aktīva iekaisuma pazīmes, kas var liecināt par TML artrītu. Vienam pacientam (9%) bija aktīvu un hronisku pazīmju kombinācija (seši radioloģiskie simptomi). Nevienam no šīs grupas pacientiem nebija izolētu hroniska artrīta pazīmju. Kopumā pārliecinošas artrīta pazīmes tika atrastas tikai trijiem (27%) asimptomātiskajiem pacientiem (sk. 4.7. attēlu).

4.7. attēls. **MRI pazīmes asimptomātiskiem JIA slimniekiem**

Analizējot MRI atradi simptomātiskiem JIA slimniekiem (n = 80), lielākajai daļai no viņiem – 48 (60%) pacientiem – tika atrasta aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju kombinācija, 20 (25%) pacientiem – 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 (sk. 4.8. attēlu).

4.8. attēls. **MRI pazīmes simptomātiskiem JIA pacientiem**

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 pacientu ar aktīva un kombinēta iekaisuma pazīmēm MRI – 48 (61%), bet asimptomātisko pacientu grupā – tikai viens (9%) pacients. Salīdzinoši vairāk bija pacientu ar aktīva iekaisuma pazīmēm MRI – attiecīgi simptomātisko pacientu grupā 30 (24%), bet asimptomātisko pacientu grupā divi (18%).

5. DISKUSIJA

Pētāmajā grupā bija 91 JIA slimnieks, kuriem laikā no 2010. līdz 2015. gadam veikts 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 (*Cannizarro et al.*, 2011). Lielākajai daļai – 98% pacientu – bija poliartikulāra slimības norise, pārsvarā seronegatīvs poliartrīts – 60%, tomēr pārstāvēti bija arī citi JIA tipi, kam raksturīga poliartikulāra slimības gaita, tai skaitā seropozitīvs poliartrīts, progresējošs oligoartrīts, artrīts ar entezītu, sistēmisks un nediferencēts artrīts. Mūsu pētījuma grupa atspoguļo to pētījumu rezultātus, kuros norādīts, ka lielāks risks TML iekaisuma un bojājuma attīstībai ir pacientiem ar poliartikulāru slimības norisi (t. sk. ar progresējošu oligoartrītu, seronegatīvu poliartrītu) (*Cannizzaro et al.*, 2011; *Arvidsson et al.*, 2010).

Mūsu pētījumā meiteņu bija divas reizes vairāk nekā zēnu, 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, ārsta VAS bija 5 un pacienta VAS 4,4, bet iekaisuma rādītāji pārsvarā bija normas robežās, atbilstoši nacionālajām JIA vadlīnijām pacientu grupas slimības aktivitāte vērtējama kā vidēja, kas tuvāka augstai aktivitātei (Latvijas Pediātru reimatologu asociācija, 2016). Vidējais laiks gados 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 iedalīti MRI pozitīvajā ($n = 72$) un MRI negatīvajā ($n = 19$) grupā. Mūsu pētījumā no iespējamajiem TML artrīta attīstību ietekmējošiem demogrāfiskiem (vecums, dzimums), slimību raksturojošiem klīniskiem faktoriem (slimības ilgums, laiks no diagnozes noteikšanas, aktīvo locītavu skaits, *CHAQ*, VAS pacienta un ārsta, rīta stīvums locītavās) un laboratoriskajiem rādītājiem (EGĀ, CRP, ANA, RF, HLA B27 antigēns) vienīgās statistiski ticamās atšķirības bija CRP rezultātam, kas liecina, ka MRI pozitīvajā grupā vērojama augstāka slimības aktivitāte. Kaut arī nebija statistiski ticamu atšķirību, tomēr jāatzīmē tendence, ka MRI pozitīvajā grupā bija augstāka vidējā *CHAQ* vērtība, nedaudz augstāki pacienta un/vai vecāku VAS un ārsta VAS vērtējumi, ilgāks rīta stīvums, lielāks

EGĀ, kā arī visi RF pozitīvie pacienti bija MRI+ grupā. Kopumā tas norāda uz augstāku slimības aktivitāti, kas sakrīt ar citu pētījumu rezultātiem (*Argyropoulou et al.*, 2009; *Cannizzaro et al.*, 2011; *Steenks et al.*, 2015).

Vairākos literatūras avotos ir secināts, ka pārliecinošu riska faktoru nav un TML artrīta risks ir visiem JIA slimniekiem neatkarīgi no vecuma, dzimuma, slimības tipa un aktivitātes. Stolls ar kolēģiem 2012. gadā ir publicējis 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%) MRI bija TML artrīta pazīmes. 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.

Agrīns JIA sākums (līdz četrus gadu vecumam) un sistēmisks JIA ir atzīmēti kā TML artrīta riska faktori (*Argyropoulou et al.*, 2009). Šos faktorus mūsu pētījumā nebija iespējams izvērtēt, jo tikai diviem pacientiem bija sistēmiskais artrīts, turklāt pētījuma grupas vidējais vecums bija 13 gadi un jaunākajam pacientam bija seši gadi. Cannizzaro 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, augstāks EGĀ, taču šie rezultāti nebija statistiski ticami.

Par spīti salīdzinoši neseismīgiem mēģinājumiem atrast jebkādas TML artrīta riska faktorus, kā arī ņemot vērā MRI izmaksas un citus ierobežojošus faktorus (vispārējā anestēzija maziem bērniem, iespējama reakcija uz kontrastvielu, breketes), jautājums par to noteikšanu joprojām ir aktuāls (*Cannizzaro et al.*, 2011; *Steenks et al.*, 2015). Tiek meklēti jauni biomarkēri, ar kuru palīdzību varētu monitorēt JIA slimības aktivitāti un līdz ar to arī novērtēt TML artrīta attīstības risku. Viens no tādiem biomarkēriem ir proteīns S100, īpaši S100-A12, kas norāda uz augstāku slimības aktivitāti JIA slimniekiem, tomēr pagaidām nav atsevišķi pētīts pacientiem ar TML artrītu (*Consolaro et al.*, 2015).

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- grupās, salīdzinot ar veselu indivīdu kontroles grupu, tika konstatēts, ka alēles DRB1*07:01, DRB1*13:01 un DRB1*15:01, iespējams, 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 – Holenbaha pētījumā – 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 riska alēle TML artrītam, 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 RF pozitīvam un RF negatīvam poliartrītam un ar entezītu asociētam artrītam, 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 salīdzinoši maz bija pacientu ar seropozitīvu artrītu vai tādu, kuriem ir artrīts ar entezītu, turklāt nebija neviena pacienta ar persistējošu oligoartrītu, kas daļēji varētu izskaidrot šīs alēles iepriekš konstatēto nozīmi (*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 datu nav.

No riska alēlēm DRB1*12:01 biežāk bija sastopama MRI- grupā, salīdzinot ar veselo indivīdu kontroles grupu, bet neparādījās kā riska alēle MRI+ grupā pret kontroli, kas liecina, ka šī alēle nepasargā no iespējas saslimt ar JIA, tomēr ir protektīva attiecībā uz 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, DRB1*16:01, DRB1*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). Kā minēts

iepriekš, 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 pozitīvās un MRI negatīvās grupas klīniskos un laboratoriskos datus, jādomā, ka šīs alēles, iespējams, kopumā pasargā no agresīvākas slimības gaitas, jo MRI negatīvajā grupā CRP bija statistiski ticami zemāks.

Hollenbahs un kolēģi secina, ka lielākā daļa JIA riska un/vai protektīvo alēļu ir tieši DRB1 (*Hollenbach et al.*, 2010), ko novērojām arī mūsu pētījumā.

Analizējot iespējamās riska un aizsragājošās 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. Tomēr jāņem vērā, ka pacientu skaits minētajās grupās ar (n = 50) un bez (n = 22) hroniskām izmaiņām ir salīdzinoši mazs. 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 ar paliekošiem strukturāliem bojājumiem attīstības risks (*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 saistītas 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).

Kopumā iepriekš minēto alēļu ietekmi uz TML artrīta attīstību būtu nepieciešams izvērtēt, veicot pētījumu ar lielāku pacientu skaitu, jo mūsu pētījuma pacientu grupā tās nebija sastopamas tik bieži, lai to ietekmi varētu izvērtēt loģistiskās regresijas modelī.

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– grupās, gan arī analizējot sīkāk atkarībā no aktīva un/vai hroniska iekaisuma pazīmēm MRI.

Subjektīvo simptomu noskaidrošanai mūsu pētījumā netika izmantotas speciālas aptaujas anketas, bet no anamnēzes tika fiksētas tādas sūdzības kā sāpes ēdot, dziedot un runājot, galvassāpes, dažādas skaņas ausīs, kā arī citas. Biežākās no subjektīvajām sūdzībām bija sāpes ēdot un dziedot, retāk – arī runājot: kreisajā pusē – 54 (60%) pacientiem, labajā – 50 (56%) pacientiem. Krakšķēšana TML rajonā bija otra sastopamākā pazīme: kreisajā pusē 19 (21%), labajā – 20 (22%) pacientiem. Sūdzības par galvassāpēm bija 19 (21%) pacientiem,

bet par ierobežotu mutes atvērumu – tikai 7 (7%) pacientiem. Pārējās sūdzības bija sastopamas krietni retāk, kas varētu būt skaidrojams ar to, ka pacienti bieži vien neiedomājas, ka, piemēram, sāpes vai skaņas ausīs varētu būt saistītas ar iekaisumu TML. Tieši šī iemesla dēļ būtu nepieciešams ikdienas praksē ieviest vienkāršu un īsu aptauju par iespējamām ar TML saistītām sūdzībām. Iespējams, ka šādā gadījumā sūdzību būtu daudz vairāk.

Subjektīvie simptomi arī citos pētījumos biežāk vērtēti, paļaujoties uz ārsta spēju ievākt detalizētu anamnēzi, retāk – veicot mērķtiecīgu pacientu anketēšanu (*Keller et al.*, 2015; *Müller et al.*, 2009). Vairākos pētījumos, kuros analizēta objektīvā pacienta izmeklēšana, subjektīviem 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, kas, iespējams, saistīts ar to, ka reimatologa vizītē sūdzības ir par dažādām locītavām, tādēļ laika trūkuma dēļ netiek veikta detalizēta aptauja par vienu konkrētu locītavu, šajā gadījumā – par TML. 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 subjektīvām sūdzībām; tajā košļāšanas problēmas atzina 10% pacientu, 14% pacientu minēja, ka ēd lēnāk nekā citi, savukārt sāpes, ēdot cietu barību, bija 14% pacientu, un par ierobežotu mutes atvērumu sūdzējās 11% pacientu.

Mūsu pētījumā ir dati par vispārējo sāpju līmeni, atsevišķi neizdalot sāpes TML. Vidējais VAS rādītājs par sāpēm mūsu pacientiem MRI+ grupā bija nedaudz augstāks – 4 nekā MRI– grupā – 3, tomēr nebija statistiski ticami atšķirīgs. Kellera pētījumā par sāpēm TML sūdzējās 37% pacientu, un vidējais sāpju līmenis bija 3,3 (0–7). Sāpju līmenis šajā pētījumā vērtējams kā zems, kas apstiprina arī citu pētījumu rezultātus par sāpēm kā rādītāju ar zemu sensitivitāti un specifitāti TML sinovīta un deformācijas diagnostikai (*Keller et al.*, 2015; *Twilt et al.*, 2004). Jāatzīmē, ka praksē biežāk izmantotajā juvenila idiopātiska artrīta slimnieku veselības aptaujā (*CHAQ*) un sāpju skalā TML problēmas netiek atspoguļotas.

Analizējot objektīvo atradi, sāpes TML mūsu pacientiem bija biežākā atrade (65% pacientu kreisajā pusē un 47% – labajā), sāpes košanas muskuļu apvidū bija otrais biežākais no objektīvajiem simptomiem (24% pacientu kreisajā, 15% – labajā pusē), pārējie simptomi – sāpes deniņu muskuļu apvidū, apakšžokļa deviācija, krepitācija, krakšķēšana, ierobežots mutes atvērums, sejas asimetrija, mirkognātija un retrognātija – bija ievērojami retāki.

Ierobežots mutes atvērums atbilstoši vecuma normai tika konstatēts tikai 17 (18%) mūsu pacientiem. 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 liecina par jau 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 asociācija ar TML artrītu ir tieši šim simptomam (*Stoll et al.*, 2012). Salīdzinot objektīvās izmeklēšanas rezultātus ar MRI rezultātiem, Koss secināja, ka vissensitīvākā (0,65) un specifiskākā (0,78) TML artrīta pazīme ir asimetriska mutes atvēršana, izmeklējot pacientu objektīvi, kam sekoja sāpes, palpējot TML (sensitivitāte 0,61, specifitāte 0,71) un košanas muskuļus (sensitivitāte 0,40, specifitāte 0,86) (*Koos et al.*, 2014). Šiem rezultātiem vajadzētu mudināt reimatologus vairāk uzmanības pievērst tādām simptomam kā asimetriska mutes atvēršana pacientiem ar JIA.

Mūsu 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). Attiecībā uz objektīvo izmeklēšanu primārās aprūpes speciālistiem ieteiktais pGALS skrīnings ietver tikai daļēju TML izmeklēšanu, savukārt bērnu reimatologu lietotā reimatoloģiskā izmeklēšana, kas ietver 71 locītavas sāpju, kustību ierobežojumu un pietūkuma izvērtēšanu, neietver deniņu un košanas muskuļu palpāciju, kā arī apakšžokļa deviāciju, kas nozīmē to, ka reimatologu ikdienas praksē papildus būtu ieviešams TML artrīta skrīnings (*Foster, Jandial*, 2013; *Bousnaki, Koidis*, 2015).

Dažādos pētījumos objektīvo simptomu novērtēšana ir bijusi atšķirīga, un tikai pēdējos gados vadošie speciālisti ir vienojušies par salīdzinoši vienkāršu skrīningu, kas būtu izmantojams ne tikai ortodonta, bet arī reimatologa praksē (*Koos et al.*, 2014; *Steenks et al.*, 2015). Stinksa pētījumā, kurā izmantots subjektīvo sūdzību un objektīvās izmeklēšanas skrīnings, no objektīvajiem simptomiem biežākie bija sāpes, atverot muti (18%), samazināts mutes atvērums (12%), retāk krepitācija (5%) un apakšžokļa deviācija (7%). Šie simptomi arī mūsu pacientiem tika novēroti salīdzinoši reti (sk. iepriekš). Stinksa skrīningā nebija iekļauta košanas un deniņu muskuļu palpācija, savukārt mūsu pacientiem palpatori sāpīgi košanas muskuļi bija otrais biežākis simptoms aiz palpatori sāpīgām TML.

Koss ar kolēģiem ir pētījis klīnisko simptomu saistību ar MRI rezultātiem 134 JIA slimniekiem (*Koos et al.*, 2014). Šajā pētījumā, atšķirībā no Stinksa pētījuma, objektīvā izmeklēšana bija komplicētāka un iekļāva TML klikšķēšanu, atverot muti, TML jutīgumu, košanas muskuļu – *m. masseter* un *m. temporalis* – jutīgumu, samazinātu vai asimetrisku mutes atvērumu. Interesanti, ka šajā pētījumā tika veikta salīdzināšana ar veselu indivīdu

kontroles grupu un tika konstatēts, ka samazināts mutes atvērums abās grupās ir sastopams vienlīdz bieži, kas iepriekšējos pētījumos norādīts kā būtisks simptoms iespējamam apakšžokļa kondiļu bojājumam (*Argyropoulou et al.*, 2009; *Arabshahi & Cron*, 2006).

Mūsu pētījumā 11/19 (57%) pacientiem bija kāds subjektīvs vai objektīvs simptoms, kas varētu liecināt par TML artrītu, tomēr MRI atbilde bija negatīva. Iespējams, ka šajos gadījumos pacientu sūdzības un objektīvā atrade TML ir saistīta ar citām iespējamām TML patoloģijām, tostarp miofasciālo sāpju sindromu (*Abramowicz et al.*, 2013). Ma un kolēģu pētījumā klīniskie simptomi, kas varētu būt saistīti ar TML artrītu, piemēram, sāpes TML apvidū, samazināts mutes atvērums un krepitācija, tika konstatēti 32/48 (67%) pacientiem ar aktīvām iekaisuma izmaiņām MRI un arī 5/19 (21%) pacientiem bez iekaisuma pazīmēm MRI (*Ma et al.*, 2015).

Būtiski, ka 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).

Mūsu pētījumā 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). Ir uzskats, ka klīniskie objektīvie simptomi ir samērā specifiski, bet nepietiekami sensitīvi TML artrītam (*Koos et al.*, 2014). Mohameds un kolēģi apstiprina, ka klīniskie objektīvie simptomi atšķirībā no subjektīvajiem simptomiem spēcīgi korelē ar MRI atradi (*Mohammed et al.*, 2012).

Jāņem vērā, ka mūsu pētījumā objektīvos simptomus vērtēja reimatologi, savukārt vairākos līdzšinējos pētījumos ir salīdzināti reimatologu un ortodontu izmeklēšanas rezultāti, kas atšķiras (*Keller et al.*, 2015; *Müller et al.*, 2009). Pacienti ar JIA būtu jānovēro ne tikai reimatologam, bet arī ortodontam, jo katram no šiem speciālistiem ir savas kompetences izmeklēšanā, kuras kombinējot var iegūt detalizētāku informāciju (*Steenks et al.*, 2015; *Keller et al.*, 2015). Attiecībā uz subjektīvo un objektīvo simptomu saistību ar MRI atradi apstiprinās citu pētījumu rezultāti, kas liecina, ka, pat kombinējot dažādus objektīvus simptomus un panākot salīdzinoši augstāku izmeklēšanas sensitivitāti, nav iespējams atklāt visus TML artrīta gadījumus, kurus apstiprina MRI atrade (*Koos et al.*, 2014).

Iespēja izmeklēt TML ar MRI ir būtiski mainījusi priekšstatu par šīs locītavas iekaisumu un bojājumu JIA slimniekiem, jo devusi iespēju atklāt agrīnas iekaisuma radītas izmaiņas (*Küseler et al.*, 1998; *Müller et al.*, 2009). Mūsu 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 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). Kļūdas ir iespējamās arī sakarā ar to, ka TML attēlu MRI ietekmē daudz apkārtējo audu, kas var nomaskēt tādas pazīmes kā mīksto audu tūsku, izsvīdumu locītavas somiņā un arī periartikulāru osteopēniju (*Sheybani et al.*, 2013.). Iepriekš minēto pētījumu rezultāti tika ņemti vērā, analizējot MRI mūsu pētījumā.

Lai adekvāti novērtētu MRI rezultātu, pirmkārt, jārēķinās ar to, ka MRI attēla vērtējums ir subjektīvs. Mūsu pētījumā viedokļu sakritība tika noteikta ar kapa koeficientu. Kapa koeficients vairumā gadījumu bija 0,6–0,8, kas liecina par labu viedokļu sakritību. BKUS radiologu viedokļi vairāk atšķīrās, vērtējot tieši hroniskās iekaisuma pazīmes.

Kellera pētījumā minēts, ka MRI aprakstu veikuši divi radiologi un vienojušies par gala slēdzienu, tomēr nav norādīts kapa koeficients (*Keller et al.*, 2015). Līdzīgi arī Ma un kolēģu pētījumā teikts, ka MRI aprakstījuši divi radiologi ar vairāk nekā 5 un 10 gadu pieredzi, tomēr detalizētākas informācijas nav (*Ma et al.*, 2015). Vaidis un kolēģi ir centušies izveidot TML MRI izvērtēšanas skalu, lai sistematizētu MRI aprakstus. Pētījumā divi radiologi analizējuši MRI attēlus un konstatējuši, ka akūto pazīmju vērtēšanā kapa koeficients ir 0,51, savukārt hronisko izmaiņu vērtēšanā 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 72 (79%) pacientiem 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 mūsu pacientu – 49 (53%) – tika konstatētas gan aktīva, gan hroniska iekaisuma pazīmes, bet hroniska iekaisuma pazīmes (izolēti vai kombinācijā ar aktīvām iekaisuma pazīmēm) bija 50 (55%) pacientiem. No aktīva iekaisuma pazīmēm visbiežāk tika konstatēts izsvīdums locītavas somiņā – attiecīgi 41 (45%) pacientam kreisajā, bet 30 (32%) pacientiem labajā pusē, otra biežākā atrade bija sinoviāla kontrastēšanās (izolēta viegla sinoviāla kontrastēšanās netika uzskatīta par artrīta pazīmi) –

kreisajā pusē 36 (38%), bet labajā 25 (27%) pacientiem. Visbiežākā hroniska iekaisuma pazīme bija kondiļu galviņas deformācija – kreisajā pusē 42 (46%), bet labajā 30 (33%) pacientiem, savukārt otra biežākā atrade bija erozijas – 21 (23%) pacientam kreisajā, 9 (10%) pacientiem labajā pusē.

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 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 deformācijas. 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).

Koss un kolēģi pētījumā ar 134 JIA slimniekiem, kas tika iekļauti pētījumā neatkarīgi no simptomiem, TML artrītu konstatēja 80% pacientu, kas ir augsts prevalences rādītājs (*Koos et al.*, 2014). 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 astoņiem tika konstatētas kaut kāda veida izmaiņas MRI, tomēr pieciem pacientiem bija tikai viegla sinoviāla kontrastēšanās, kas pētījumā ar pacientiem, kuriem MRI galvai un TML veikts ar JIA nesaistītu iemeslu dēļ, tiek minēta kā iespējams normas variants (*Von Kalle et al.*, 2012). Tikai vienam pacientam bija aktīvu un hronisku izmaiņu kombinācija MRI atradē, bet diviem pacientiem – pazīmes, kas var liecināt par aktīvu TML artrītu, respektīvi, tikai 27% asimptomātisko pacientu bija izmaiņas MRI, kas prasa terapijas pārskatīšanu, iespējams, pat taktikas maiņu. Simptomātisko pacientu grupā lielākajai daļai (60%) tika konstatēta aktīva un hroniska iekaisuma pazīmju

kombinācija, kas daļēji sasaucas ar literatūras datiem, jo tieši strukturālas izmaiņas locītavā biežāk nekā izolētas aktīva iekaisuma pazīmes rada kādus simptomus (*Keller et al.*, 2015). Interesanti, ka 11 simptomātiskajiem pacientiem MRI bija bez izmaiņām, kas norāda uz to, ka simptomi, kurus uzskatām par iespējamām TML artrīta pazīmēm, var norādīt uz citām TML patoloģijām, iespējams, arī uz miofasciālo sāpju sindromu, kā tas konstatēts pētījumā ar 61 JIA slimnieku, no kuriem deviņiem bija sāpes TML un apkārtējos muskuļos palpatori, tomēr radioloģiski TML artrīta diagnoze netika apstiprināta (*Abramowicz et al.*, 2013).

Reimatologi un bērnu reimatologi pēdējos gados daudz diskutē par remisijas definīciju JIA slimniekiem. Tiek apsvērts, ka, lai slimniekam noteiktu remisiju, būtu nepieciešams kombinēt klīnisko, imunoloģisko un arī radioloģisko izmeklējumu rezultātus. Aktuāls ir jautājums par to, ar kādām metodēm un kuras locītavas būtu nepieciešams pārbaudīt, lai definētu remisiju (*Brown et al.*, 2012; *Sheybani et al.*, 2013). Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka TML varētu būt vienas no tām, kurām, diagnosticējot remisiju un atceļot terapiju, būtu jāpievērš īpaša uzmanība, sevišķi gadījumos, kad slimniekam iepriekš konstatēts TML artrīts.

Mūsu pētījuma rezultāti ir aktuāli un svarīgi TML diagnostikā, jo, kā apstiprina Feldevari un kolēģu 2014. gadā publicētais pētījums, taktika dažādos centros ļoti atšķiras. Tika analizēta dažādās valstīs (87 centros) praktizētā pieeja TML artrīta diagnostikai un terapijai no 2009. līdz 2010. gadam (*Foeldvari, Tzaribachev, Cron*, 2014). TML artrīta skrīningam visos centros tiek veikta objektīvā izmeklēšana, bet tikai 88% centru tos veica visiem JIA pacientiem jau pirmajā vizītē neatkarīgi no tā, vai pacientam ir sūdzības saistībā ar TML; 97% centru mērķtiecīgi aptaujāja slimniekus par iespējamām TML artrīta simptomiem, bet tikai 3% centru veica radioloģisko skrīningu ar MRI. No radioloģiskajiem izmeklējumiem TML artrīta diagnostikai tikai 77% centru veica MRI, 10% centru – USG, 9% – CT, 33% – konvencionālo rentgenogrāfiju. Lielākā daļa centru (65%) pozitīvas atrades gadījumā izvēlējās veikt intraartikulāras injekcijas. Kaut arī pētījumi liecina par MRI kā par zelta standartu TML artrīta diagnostikā (*Argyropoulou et al.*, 2009; *Pedersen et al.*, 2008; *Weiss et al.*, 2008), minētie rezultāti rāda, ka daudzviet pasaulē to nav iespējams realizēt visiem JIA pacientiem, bet gan tikai tiem, kam subjektīvā un objektīvā atrade liecina par iespējamu TML artrītu.

Nemot vērā literatūras datus, kā arī mūsu pētījuma rezultātus, visiem JIA slimniekiem būtu jāizvērtē TML artrīta risks. Mūsu pētījuma rezultāti pārsvarā ir attiecināmi uz pusaudžu vecuma pacientiem (vidējais vecums 13 gadi) ar JIA poliartikulāru gaitu, tomēr pētījumi liecina, ka risks ir pacientiem visās JIA grupās (*Stoll et al.*, 2012). Īpaša vērība būtu jāpievērš pacientiem ar augstu slimības laboratorisko aktivitāti, īpaši paaugstinātu CRP. Svarīgi ir praksē ieviest kādu no vienkāršiem 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.

MRI ar kontrastvielu ir uzskatāms par zelta standartu TML artrīta agrīno izmaiņu diagnostikā, tomēr, ņemot vērā, ka uzskati par normu un patoloģiju augošā locītavā pastāvīgi mainās, šaubu gadījumā, kad no MRI rezultāta ir atkarīga tālākā ārstēšanas taktika, būtu nepieciešams atkārtoti izvērtēt MRI rezultātu, iespējams, piesaistot otru radiologu.

Hipotēze par dažādu faktoru ietekmi uz TML artrīta attīstību apstiprinājās daļēji – TML artrīta attīstību neietekmē demogrāfiski, slimību raksturojošie klīniskie faktori, bet gan iekaisuma laboratoriskā aktivitāte – paaugstināts CRP, kā arī ģenētiskie faktori – konkrētas HLA II klases alēles. Rezultāti apstiprināja hipotēzi, ka objektīvie un subjektīvie simptomi ir saistīti ar MRI atradi un liecina, ka pacienta objektīvai izmeklēšanai diagnostikā ir nozīmīga loma.

SECINĀJUMI

1. Pētījuma pacientu kopējā grupā meiteņu ir divas reizes vairāk nekā zēnu. Vidējais vecums atbilst pusaudžu vecuma bērniem. Lielākā daļa pacientu ir ar poliarikulāru slimības gaitu, pārsvarā seronegatīvu poliartrītu. Kopumā slimību raksturojošie klīniskie rādītāji (aktīvo locītavu skaits, *CHAQ*, pacientu un ārsta VAS, 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 risku attīstīties TML artrītam. Pārējie faktori – demogrāfiskie (dzimums un 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. Pacienti ar alēlēm DRB1*08:01, DRB1*16:01, DRB1*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 zemu kaulu strukturālo bojājumu attīstības risku TML.

3. Subjektīvo un objektīvo simptomu skaits MRI pozitīvajā un MRI negatīvajā grupā statistiski ticami neatšķiras, bet statistiski ticamas ir atšķirības pacientu grupās atkarībā no detalizētāka MRI rezultāta sadalījuma (pacienti 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. Loģistiskās regresijas analīze pierāda, ka, pieaugot objektīvo simptomu skaitam par vienu simptomu, pozitīvas MRI atrades varbūtība palielinās 2,3 reizes. No atsevišķiem subjektīviem simptomiem statistiski ticama atšķirība ir “ieķēršanās” 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 attiecībā uz subjektīviem TML artrīta simptomiem, kā arī TML artrīta objektīvo simptomu skrīnings ar piecu soļu testu (sk. sadaļā “Metodes” un 3.1.–3.5. attēlus).

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. Abramowicz S., Kim S., Susarla H. K., Kaban L. B. Differentiating arthritic from myofascial pain in children with juvenile idiopathic arthritis: preliminary report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013; 71: 493–496.
3. Ahmad M., Schiffman E. L. Temporomandibular joint disorders and orofacial pain. *Dental Clinics of North America*, 2016; 60: 105–124.
4. Alomar X., Medrano J., Cabratosa J., Clavero J. A., et al. Anatomy of temporomandibular joint. *Seminars in Ultrasound Ct and MRI*, 2007; 28: 170–183.
5. Al-Shwaikh H., Urtane I., Pirttiniemi P., Pesonen P., Krisjane Z., Jankovska I., Davidsons 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.
6. Altman D. G. *Practical statistics for medical research*. New York, NY: Chapman & Hall/CRC Press, 2011.
7. 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: 604–6048.
8. Arabshahi B., Cron R. Q. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the forgotten joint. *Current Opinion Rheumatology*, 2006; 18(5): 490–495.
9. 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.
10. 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.
11. Arvidsson L. Z., Fjeld M. G., Smith H. J., Flatø B., Ogaard B., Larheim T. A. Craniofacial growth disturbance is related to temporomandibular joint abnormality in patients with juvenile idiopathic arthritis, but normal facial profile was also found at the 27-year follow-up. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2010; 39(5): 373–379. doi: 10.3109/03009741003685624.
12. 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.
13. 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.
14. Assaf A. T., Kahl-Nieke B., Feddersen J., Habermann C. R. Is high-resolution ultrasonography suitable for the detection of temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis? *Dentomaxillofacial Radiology*, 2013; 42: 20110379.
15. Bousnaki M., Koidis P. Temporomandibular joint – the neglected joint of children with juvenile idiopathic arthritis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 2016; 15(12): 105–114.
16. Brown A., Hirsh R., laor T. et al., Do patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission have evidence of persistent inflammation on 3T magnetic resonance imaging. *Arthritis Care and Research*, 2012; 64(12): 1846–1854.
17. Carvalho R. T., Braga F. S. F. F., Brito F., Capelli J., Fugueredo C. M., Sztajn bok F. R. Temporomandibular joint alterations and their orofacial complications in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2012; 52: 903–907.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. Consolaro A., Varnier G. C., martini A., Ravelli A. Advances in biomarkers for paediatric rheumatologic diseases. Nature review. *Rheumatology*, 2015; 11: 265–275.
22. David C. M., Elavarasi P. Functional anatomy and biomechanics of temporomandibular joint and the far-reaching effects of its disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*, 2016; 3: 101–106.
23. Diamantberger M. S. *Du rhumatisme nouveau (polyarthrite déformante) chez les enfants*. Academic dissertation. Lecroisnier et Babe Libraires, 1890 (Paris).
24. Fam A. G., Lawry G. V., Kreder H. I. *Musculoskeletal Examination and Joint Injection Techniques*. Mosby, Elsevier, 2006, 7–10.
25. Farman A. G., Scarfe W. C. The basics of maxillofacial cone beam Computed Tomography. *Seminars in Orthodontics*, 2009; 15(1): 2–13.
26. Farronato G., Carletti V., Maspero C., Farronato D., Giannini L., Bellintani C. Craniofacial growth in children affected by juvenile idiopathic arthritis involving the temporomandibular joint: functional therapy management. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2009; 33(4): 351–358.
27. Ferraz, Júnior A. M. L., Devito K. L., Guimarães J. P., Gerais M. Temporomandibular disorder in patients with juvenile idiopathic arthritis: clinical evaluation and correlation with the findings of cone beam computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 2012; 114: e51–e57.
28. 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.)
29. Fjeld M. G., Arvidsson L. Z., Stabrun A. E., Birkeland K., Larheim T. A., Gaard B. Average craniofacial development from 6 to 35 years of age in a mixed group of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2009; 67: 153–160.
30. Foeldvari I., Tzaribachev N., Cron R. Q. Results of a multinational survey regarding diagnosis and treatment of the temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 2014. 12: 6. doi 10.1186/1546-0096-12-6.
31. Foster H. E., Jandial S. pGALS – paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatric Rheumatology*, 2013; 11: 44.
32. El Assar de la Fuente S., Angenete O., Jellestad S., Tzaribachev N., Koos B., Rosendahl K. Juvenile idiopathic arthritis and the temporomandibular joint: A comprehensive review. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*, 2016 May; 44(5): 597–607. doi: 10.1016/j.jcms.2016.01.014. Epub 2016 Feb 3.
33. 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.
34. Hauser R. A., Schroeder S., Cannizzaro E., Muller L., Kellenberger C., Saurenmann R. K. How important is early magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint for the treatment of children with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective analysis. *Pediatric Rheumatology*, 2014; 12: 36.
35. 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.
36. Hersh A. O., Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 2015; 64: 111–124.
37. 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.

38. Hinks A., Cobb J., Marion M.C., et al. Dense genotyping of immune loci in juvenile idiopathic arthritis identifies 14 new susceptibility loci. *Nature Genetics*, 2013; 45: 664 – 669.
39. Holzinger D., Frosch M., Kastrup A., Prince F.H.M., Otten M.H., Van Suijlekom-Smit L.W.A., et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2012; 71(6): 974–980.
40. 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.
41. Hsieh Y.-J., Darvann T. A., Hermann N. V., Larsen P., et al. Facial morphology in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and moderate to severe temporomandibular joint involvement. *American Journal of Orthodonty and Dentofacial Orthopedy*, 2016 Feb; 149(2): 182–191.
42. Huentjens E., Kiss G., Wouters C., Carels C. Condylar asymmetry in children with juvenile idiopathic arthritis assessed by cone-beam computed tomography. *The European Journal of Orthodontics*, 2008; 30(6): 545–551.
43. Ince D. O., Ince A., Moore T. L. The effect of methotrexate on the temporomandibular joint in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Rheumatology*, 1999 Dec; 5(6): 320–325.
44. Jank S., Haase S., Strobl H., Michels H., et al. Sonographic investigation of the temporomandibular joint in patients with juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Arthritis & Rheumatism*, 2007; 57(2): 213–218.
45. 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.
46. Karlo C. A., Stolzmann P., Habernig S., Müller L., et al. Size, shape and age-related changes of the mandibular condyle during childhood. *European Radiology*, 2010; 20(10): 2512–2517. doi: 10.1007/s00330-010-1828-1. Epub 2010 Jun 18.
47. Kellenberger C. J., Arvidsson L. Z., Larheim T. A. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joints in juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Orthodontics*, 2015; 21: 111–120.
48. 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.
49. Koos B., Tzaribachev N., Bott S., Ciesielski R., Godt A. Classification of temporomandibular joint erosion, arthritis, and inflammation in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Orofacial Orthopedy*, 2013 Nov; 74(6): 506–519. doi: 10.1007/s00056-013-0166-8. Epub 2013 Nov 1.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Landis J. R., & Koch G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 1977; 33: 159–174.
54. Larheim T. A., Doria A. S., Kirkhus E., Parra D. A., Kellenberger C. J., Arvidsson L. Z. TMJ imaging in JIA patients – an overview. *Seminars in Orthodonty*, 2015; 21: 102–110.
55. Latvijas Pediātru reimatologu asociācija. Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas. Nacionālais veselības dienests, rīkojums 21.06.2016. Nr. KV 03-2016.

56. Ma G. M. Y., Amirabadi A., Inarejos E., Tolend M., Stimec J., Moineddin R., Spiegel L., Dora A. S. MRI thresholds for discrimination between normal and mild temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 2015 Dec 1; 13: 53. doi: 10.1186/s12969-015-0051-7.
57. Melis M., Secci S., Ceneviz C. Use of ultrasonography for the diagnosis of temporomandibular joint disorders: a review. *American Journal of Dentistry*, 2007; 20: 73–78.
58. Meyers A. B., Laor T. Magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Radiology*, 2013, 43: 1632–1641.
59. Mina R., Melson P., Powell S., et al. Effectiveness of dexamethasone iontophoresis for temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Research* (Hoboken), 2011; 63: 1511–1516.
60. Mizoguchi I., Toriya N., Nakao Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Japanese Dental Science*, 2013; 49: 139–150.
61. 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.
62. Mohammed Y., Saeed O., Zaghloul N., Samer S., Mahmud S., Abdulah A. Juvenile idiopathic arthritis and the temporomandibular joint. *Alexandria Journal of Medicine*, 2012; 48: 123–129.
63. Morton D. A., Foreman K., Albertine K. H. Chapter 21. Infratemporal Fossa. In: Morton D. A., Foreman K., Albertine K. H., eds. *The Big Picture: Gross Anatomy*. New York, NY: Lange, 2011.
<http://accessmedicine.mhmedical.com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=381&Sectionid=40140029>.
64. 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.
65. 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.
66. Mussler A., Allozy B., Landau H. et al. Comparison of magnetic resonance imaging signs and clinical findings in follow-up examinations in children with temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rofo*, 2010 Jan; 182(1): 33–44.
67. Parra D. A., Chan M., Krishnamurty G., Spiegel L., Amaral J. G., Temple M. J., John P. R., Connolly B. L. Use and accuracy of US guidance for image-guided injections of the temporomandibular joints in children with arthritis. *Pediatric Radiology*, 2010 Sep; 40(9): 498–504.
68. Paul S. A., Simon S. S., Issac B., Kumar S. Management of severe sleep apnea secondary to juvenile arthritis with temporomandibular joint replacement and mandibular advancement. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 2015 Aug; 7(Suppl 2): S68–90.
69. 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.
70. 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.
71. Peltomäki T., Kreiborg S., Pedersen T. K., and Ogaard B. Craniofacial growth and dento-alveolar development in juvenile idiopathic arthritis patients. *Seminars in Orthodonty*, 2015; 21: 84–93.
72. Perttinen P., Peltomäki T., Müller L., Luder H. U. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. *European Journal of Orthodontics*, 2009; 31: 1–11.
73. Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B., Wedderburn L. R. Textbook of Pediatric Rheumatology. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier, 2016, 188, 243.
74. Pratsidou-Gertsis P., Kanakoudi-Tsakalidou F., Spyropoulou M., Germanis 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.
75. *QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook – EN*. Available at: <http://www.qiagen.com/resources/resourced> (sk. 02.03.2014.).
76. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007; 369: 767–778.

77. Resnick C. M., Dang Rushil, Henderson L. A., Zander D. A., Daniels K. M., Nigrovic P. A., Kaban L. B. Frequency and morbidity of temporomandibular joint involvement in adult patients with a history of juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 2016; 75 (6): 1191–1200.
78. 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.).
79. 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.
80. Rönning O., Barnes S. A. R., Pearson M. H., Pledger D. M. Juvenile chronic arthritis: a cephalometric analysis of the facial skeleton. *The European Journal of Orthodontics*, 1994; 16: 53–62.
81. Ropper A. H., Samuels M. A., Klein J. P. Chapter 10. Headache and other craniofacial pains. In: Ropper A. H., Samuels M. A., Klein J. P., eds. *Adams & Victor's Principles of Neurology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2014. <http://accessmedicine.mhmedical.com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=690&Sectionid=45424418> (sk. 05.05.2016.).
82. 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.
83. Rumba I., Denisova A., Sochnev A., Nilsson B., Sanjeevi C. B. HLA II class genes in Latvian patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 1997; 49: 56–60.
84. Runstadler J. A., Säilä H., Savolaine A., Leirisalo-Repo M., et al. Analysis of MHC region genetics in Finnish patients with juvenile idiopathic arthritis: evidence for different locus-specific effects in polyarticular vs pauciarticular subsets and a shared DRB1 epitope. *Genes and Immunity*, 2003; 4: 326–335.
85. Scolozzi P., Bosson G., Jaques B. Severe isolated temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2005; 63(9): 136–1371.
86. Sheybani E. F., Khanna G., White A. J., Demertzis J. L. Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *RadioGraphics*, Sep 2013; 33: 1253–1273. doi:10.1148/rg.335125178.
87. 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.
88. Stanevicha V., Eglite J., Sochnevs A., et al. HLA Class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Research & Therapy*, 2003; 5(6): R340–R346.
89. Stastny P., Fink C. W. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigations*, 1979; 63: 124–130.
90. 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.
91. 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.
92. Stoll M. L., Morlandt A. B., Teerawattanapong S., Young D., et al. Safety and efficacy of intraarticular infiximab therapy for treatment-resistant temporomandibular joint arthritis in children: a retrospective study. *Rheumatology* (Oxford), 2013; 52: 554–559.
93. Stoll M. L., Sharpe T., Beukelman T., et al. Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2012; 39(9): 1880–1887.
94. Stoustrup P., Koos B. Clinical craniofacial examination of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Orthodonty*, 2015; 21: 94–101.
95. Stoustrup P., Kristensen K. D., Kuseler A., Gelineck J., et al. Reduced mandibular growth in experimental arthritis in the temporomandibular joint treated with intra-articular corticosteroid. *European Journal of Orthodonty*, 2008; 30: 111–119.
96. Stoustrup P., Kristensen K. D., Kuseler A., Pedersen T. K., Gelineck J., Herlin T. Intra-articular vs. systemic administration of etanercept in antigen-induced arthritis in the temporomandibular joint. Part II: Mandibular growth. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 2009; 7: 6.

97. Stoustrup P., Kristensen K. D., Verna C., Kuseler A., et al. Intra-articular steroid injection for temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review on efficacy and safety. *Seminars in Arthritis and Rheumatology*, 2013 Aug; 43(1): 63–70.
98. Stoustrup P., Twilt M., Spiegel L., Kristensen K. D., Koos B., Pedersen T. K., Kuseler A., Cron R. C., Abramowicz S., Verna C., Peltomaki T., Alstergen P., Petty R., Ringold S., Norholt S. E., Saurenmann R. K., Herlin T. Clinical orofacial examination in juvenile idiopathic arthritis: international consensus-based recommendations for monitoring patients in clinical practice and research studies. *The Journal of Rheumatology*, 2015. doi:10.3899/jrheum.160796.
99. Twilt M., Mobergs 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.
100. Twilt M., Schulten A. J. M., Nicolaas P., Dülger A., van Suijlekom-Smit. Facioskeletal changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2006; 65: 823–825.
101. Twilt M., Schulten A. J. M., Verschure F., Wisse L., et al. Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 59(4): 546–552.
102. 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.
103. Thomson W., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics: What's new? What's next? *Arthritis Research*, 2002; 4: 302–306
104. User manual HLA-DRB1, DQ alleles genotyping Kit. www.dna-technology.ru/files/images/instructions.308.pdf
105. Wallace C. A., Giannini E. H., Huang B., Irti L., Ruperto N.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), and the 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.
106. 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.
107. Wong L., Jiang K., Chen Y., Jarvis J.N. Genetic insights into juvenile idiopathic arthritis derived from deep whole genome sequencing. *Scientific reports*, 2017; 7:2657
108. 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.
109. Veldhuis E. C., Veldhuis A. H., Koudstaal M. J. Treatment management of children with juvenile idiopathic arthritis with temporomandibular joint involvement: a systematic review. *Oral Surgery and Oral Medicine and Oral Pathology and Oral Radiology*, 2014; 117: 581–589.
110. Vicario J. L., Martinez-Laso J., Gomez-Reino J. J., Gomez-Reino F. J., Regueiro J. R., Corell A., et al. Both HLA class II and class III DNA polymorphisms are linked to juvenile rheumatoid arthritis susceptibility. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1990; 56: e22–e28.

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., Pirtiniemi P., Pesonen P., Krišjane Z., Jankovska I., **Davidsons 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. **Davidsons Z.**, Eglite J., Dzelzite 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 Beogradā 2014. gada septembrī. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 2014; 12(Suppl 1): P24. (Tēzes un mutisks stenda referāts.)
2. **Davidsons 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. **Davidsons Z.** Early recognition of TMJ arthritis in JIA patients – importance of MRI. Baltijas Reimatologu konference, Jūrmala, 2013. (Mutisks ziņojums.)
4. **Davidsons Z.** Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis patients, Baltijas Pediātru kongress, Rīga, 2015. (Mutisks ziņojums.)
5. **Davidsons 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. **Davidsons Z.**, Eglite 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 teorētiskajiem jautājumiem.

Paldies RSU Stomatoloģijas institūta profesorei Ilgai Urtānei 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.

PIELIKUMI

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālr. 67876182 • Fakss 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

06.02.2013. Nr.01-29.1/1

Rīgas Stradiņa universitātes
Pediatrijas katedrai

*Atzinums Nr.01-29.1/1 par pieteikuma
projektu „Deniņu – apakšžokļa locītavas
saistības ar juvenīlo idiopātisko artrītu
ģenētiskās ietekmes izpēte”*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2013.gada 6.februārī izskatīja Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedras iesniegto pieteikuma projektu „Deniņu – apakšžokļa locītavas saistības ar juvenīlo idiopātisko artrītu ģenētiskās ietekmes izpēte”.

Pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas 2013. gada 6.februāra sēdes protokola Nr.1 punktu 1, tiek izsniegts atzinums, ka Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedras pieteikuma projekts „Deniņu – apakšžokļa locītavas saistības ar juvenīlo idiopātisko artrītu ģenētiskās ietekmes izpēte” nav pretrunā ar bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas
komitejas priekšsēdētājs

R.Muciņš

HLA II klases alēļu genotipēšanas rezultāti MRI pozitīvajā grupā pret veselo indivīdu kontroles grupu

	MRI pozitīvie (alēļu skaits = 144)	144	kontrole (alēļu skaits = 200)	200	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DRB1										
DRB1_01	23	0,16	26	0,13	0,61	0,436	1,27	0,69	2,33	0,437
DRB1_04	13	0,09	23	0,12	0,55	0,460	0,76	0,37	1,56	0,461
DRB1_07	20	0,14	4	0,02	18,23	0,001	7,90	2,64	23,67	0,001
DRB1_08	0	0,00	12	0,06	8,95	0,003	0,05	0,01	0,89	0,041
DRB1_09	0	0,00	2	0,01	1,44	0,229	0,27	0,01	5,77	0,406
DRB1_10	0	0,00	5	0,03	3,65	0,056	0,12	0,01	2,24	0,157
DRB1_11	20	0,14	14	0,07	4,46	0,035	2,14	1,04	4,40	0,038
DRB1_12	5	0,03	18	0,09	4,10	0,043	0,36	0,13	1,01	0,051
DRB1_13	21	0,15	14	0,07	5,27	0,022	2,27	1,11	4,63	0,024
DRB1_14	7	0,05	16	0,08	1,32	0,250	0,59	0,24	1,47	0,255
DRB1_15	27	0,19	16	0,08	8,85	0,003	2,65	1,37	5,14	0,004
DRB1_16	4	0,03	28	0,14	12,50	0,001	0,18	0,06	0,51	0,001
DRB1_17	4	0,03	22	0,11	8,10	0,004	0,23	0,08	0,69	0,009
DQA1										
DQA1_0101	21	0,15	29	0,15	0,01	0,983	1,01	0,55	1,85	0,983
DQA1_0102	32	0,22	43	0,22	0,03	0,873	1,04	0,62	1,75	0,873
DQA1_0103	12	0,08	16	0,08	0,01	0,910	1,05	0,48	2,28	0,911

2. pielikums (turpinājums)

	MRI pozitīvie (alēļu skaits = 144)	144	kontrole (alēļu skaits = 200)	200	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DQA1_0201	21	0,15	24	0,12	0,49	0,483	1,25	0,67	2,35	0,484
DQA1_0301	26	0,18	27	0,14	1,33	0,248	1,41	0,79	2,54	0,250
DQA1_0401	4	0,03	7	0,04	0,14	0,707	0,79	0,23	2,74	0,708
DQA1_0501	28	0,19	48	0,24	1,01	0,315	0,76	0,45	1,29	0,316
DQA1_0601	0	0,00	6	0,03	4,40	0,042	0,10	0,01	1,86	0,123
DQB1										
DQB1_0201_2	25	0,17	32	0,16	0,11	0,738	1,10	0,62	1,96	0,738
DQB1_0301	32	0,22	39	0,20	0,38	0,538	1,18	0,70	2,00	0,538
DQB1_0302	12	0,08	13	0,07	0,42	0,518	1,31	0,58	2,96	0,519
DQB1_0303	16	0,11	13	0,07	2,31	0,129	1,80	0,84	3,87	0,133
DQB1_0304	0	0,00	2	0,01	1,45	0,229	0,27	0,01	5,77	0,405
DQB1_0305	1	0,01	0	0,00	1,39	0,238	4,19	0,17	103,64	0,381
DQB1_0401_2	3	0,02	7	0,04	0,60	0,440	0,59	0,15	2,31	0,445
DQB1_0501	27	0,19	22	0,11	4,12	0,042	1,87	1,02	3,43	0,045
DQB1_0502_4	4	0,03	12	0,06	1,96	0,162	0,45	0,14	1,42	0,172
DQB1_0601	1	0,01	11	0,06	5,74	0,017	0,12	0,02	0,94	0,044
DQB1_0602_8	23	0,16	49	0,25	3,68	0,055	0,59	0,34	1,02	0,057

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

HLA II klases alēļu genotipēšanas rezultāti MRI negatīvajā grupā pret veselo indivīdu kontroles grupu

	MRI negatīvie (alēļu skaits = 38)	38	kontrole (alēļu skaits = 200)	200	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DRB1										
DRB1_01	7	0,18	26	0,13	0,79	0,375	1,51	0,60	3,78	0,378
DRB1_04	1	0,03	23	0,12	2,77	0,140	0,21	0,03	1,59	0,130
DRB1_07	3	0,08	4	0,02	3,89	0,083	4,20	0,90	19,58	0,069
DRB1_08	0	0,00	12	0,06	2,40	0,223	0,20	0,01	3,38	0,262
DRB1_09	0	0,00	2	0,01	0,38	0,999	1,03	0,05	21,90	0,984
DRB1_10	0	0,00	5	0,03	0,97	0,999	0,46	0,03	8,52	0,603
DRB1_11	7	0,18	14	0,07	5,18	0,023	3,00	1,12	8,02	0,029
DRB1_12	8	0,21	18	0,09	4,77	0,029	2,70	1,08	6,75	0,034
DRB1_13	4	0,11	14	0,07	0,57	0,451	1,56	0,49	5,04	0,454
DRB1_14	0	0,00	16	0,08	3,26	0,082	0,15	0,01	2,47	0,018
DRB1_15	6	0,16	16	0,08	2,31	0,129	2,16	0,79	5,92	0,136
DRB1_16	2	0,05	28	0,14	2,21	0,137	0,34	0,08	1,50	0,154
DRB1_17	0	0,00	22	0,11	4,61	0,030	0,10	0,01	1,74	0,114
DQA1										
DQA1_0101	5	0,13	29	0,15	0,05	0,828	0,89	0,32	2,48	0,828
DQA1_0102	7	0,18	43	0,22	0,18	0,669	0,82	0,34	2,00	0,670
DQA1_0103	4	0,11	16	0,08	0,26	0,607	1,35	0,43	4,30	0,608
DQA1_0201	2	0,05	24	0,12	1,49	0,222	0,41	0,09	1,80	0,236
DQA1_0301	3	0,08	27	0,14	0,91	0,340	0,55	0,16	1,91	0,346
DQA1_0401	2	0,05	7	0,04	0,27	0,601	1,53	0,31	7,67	0,604

3. pielikums (turpinājums)

	MRI negatīvie(alēļu skaits = 38)	38	kontrole (alēļu skaits = 200)	200	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DQA1_0501	13	0,34	48	0,24	1,75	0,186	1,65	0,78	3,47	0,189
DQA1_0601	2	0,05	6	0,03	0,50	0,478	1,80	0,35	9,25	0,484
DQB1										
DQB1_0201_2	6	0,16	32	0,16	0,01	0,970	0,98	0,38	2,54	0,974
DQB1_0301	11	0,29	39	0,20	1,72	0,190	1,68	0,77	3,68	0,193
DQB1_0302	1	0,03	13	0,07	0,86	0,353	0,39	0,05	3,06	0,370
DQB1_0303	5	0,13	13	0,07	2,03	0,155	2,18	0,73	6,52	0,163
DQB1_0304	0	0,00	2	0,01	0,38	0,536	1,03	0,05	21,90	0,984
DQB1_0305	0		0							
DQB1_0401_2	0	0,00	7	0,04	1,37	0,242	0,34	0,02	5,99	0,743
DQB1_0501	9	0,24	22	0,11	4,54	0,033	2,51	1,05	5,99	0,038
DQB1_0502_4	0	0,00	12	0,06	2,40	0,121	0,20	0,01	3,38	0,262
DQB1_0601	1	0,03	11	0,06	0,55	0,459	0,46	0,06	3,71	0,469
DQB1_0602_8	5	0,13	49	0,25	2,34	0,126	0,47	0,17	1,26	0,133

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

HLA II klases alēļu genotipēšanas rezultāti salīdzinoši MRI pozitīvajā un MRI negatīvajās grupās

	MRI pozitīvie (alēļu skaits = 144)	144	MRI negatīvie (alēļu skaits = 38)	38	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DRB1										
DRB1_01	23	0,16	7	0,18	0,13	0,717	0,84	0,33	2,14	0,761
DRB1_04	13	0,09	1	0,03	1,73	0,188	3,67	0,47	28,99	0,217
DRB1_07	20	0,14	3	0,08	0,98	0,323	1,88	0,53	6,70	0,329
DRB1_08										
DRB1_09										
DRB1_10										
DRB1_11	20	0,14	7	0,18	0,49	0,484	0,71	0,28	1,84	0,486
DRB1_12	5	0,03	8	0,21	14,01	0,000	0,14	0,04	0,44	0,001
DRB1_13	21	0,15	4	0,11	0,42	0,518	1,45	0,47	4,51	0,520
DRB1_14	7	0,05	0	0,00	1,92	0,348	4,20	0,23	75,19	0,330
DRB1_15	27	0,19	6	0,16	0,18	0,674	1,23	0,47	3,24	0,674
DRB1_16	4	0,03	2	0,05	0,58	0,445	0,51	0,09	2,92	0,453
DRB1_17	4	0,03	0	0,00	1,08	0,581	2,47	0,13	46,81	0,548
DQA1										
DQA1_0101	21	0,15	5	0,13	0,05	0,823	1,13	0,40	3,21	0,823
DQA1_0102	32	0,22	7	0,18	0,26	0,611	1,27	0,51	3,14	0,612
DQA1_0103	12	0,08	4	0,11	0,18	0,671	0,77	0,23	2,55	0,672
DQA1_0201	21	0,15	2	0,05	2,37	0,124	3,07	0,69	13,73	0,142

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

4. pielikums (turpinājums)

	TJA pozitīvs (alēļu skaits = 144)	144	TJA negatīvs (alēļu skaits = 38)	38	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DQA1_0301	26	0,18	3	0,08	2,34	0,128	2,57	0,73	9,00	0,140
DQA1_0401	4	0,03	2	0,05	0,58	0,445	0,51	0,09	2,92	0,453
DQA1_0501	28	0,19	13	0,34	3,76	0,053	0,46	0,21	1,02	0,056
DQA1_0601	0	0,00	2	0,05	7,66	0,043	0,05	0,01	1,08	0,056
DQB1										
DQB1_0201_2	25	0,17	6	0,16	0,05	0,819	1,12	0,42	2,96	0,819
DQB1_0301	32	0,22	11	0,29	0,75	0,385	0,70	0,31	1,57	0,387
DQB1_0302	12	0,08	1	0,03	1,47	0,225	3,36	0,42	26,72	0,251
DQB1_0303	16	0,11	5	0,13	0,12	0,725	0,83	0,28	2,42	0,726
DQB1_0304										
DQB1_0305	1	0,01	0	0,00	0,27	0,606	0,80	0,03	20,15	0,895
DQB1_0401_2	3	0,02	0	0,00	0,81	0,370	1,90	0,10	37,67	0,672
DQB1_0501	27	0,19	9	0,24	0,46	0,497	0,74	0,32	1,75	0,498
DQB1_0502_4	4	0,03	0	0,00	1,08	0,299	2,47	0,13	46,81	0,548
DQB1_0601	1	0,01	1	0,03	1,04	0,308	0,26	0,02	4,24	0,343
DQB1_0602_8	23	0,16	5	0,13	0,18	0,669	1,26	0,44	3,55	0,669
HLA B27	15	0,21	3	0,16	0,24	0,623	1,40	0,36	5,46	0,625

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

HLA II klases alēļu genotipēšanas rezultāti salīdzinoši pacientu grupā ar hroniskām izmaiņām MRI pret pacientiem ar izolētām aktīvām izmaiņām

	MRI hroniskas TML iekaisuma pazīmes (alēļu skaits = 100)	100	MRI TML bez hroniskām pazīmēm, ar izolētām aktīva iekaisuma pazīmēm (alēļu skaits = 44)	44	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DRB1										
DRB1_01	15	0,15	8	0,18	0,23	0,631	0,79	0,31	2,04	0,632
DRB1_04	10	0,10	3	0,07	0,38	0,539	1,52	0,40	5,81	0,542
DRB1_07	16	0,16	4	0,09	1,22	0,269	1,91	0,60	6,07	0,276
DRB1_08										
DRB1_09										
DRB1_10										
DRB1_11	10	0,10	10	0,23	4,14	0,042	0,38	0,14	0,99	0,047
DRB1_12	5	0,05	0	0,00	2,28	0,131	5,13	0,28	94,74	0,272
DRB1_13	18	0,18	3	0,07	3,07	0,080	3,00	0,84	10,77	0,092
DRB1_14	3	0,03	4	0,09	2,45	0,117	0,31	0,07	1,45	0,136
DRB1_15	19	0,19	8	0,18	0,01	0,908	1,06	0,42	2,63	0,908
DRB1_16	1	0,01	3	0,07	3,83	0,085	0,14	0,01	1,37	0,090
DRB1_17	3	0,03	1	0,02	0,06	0,807	1,33	0,13	13,15	0,807

5. pielikums (turpinājums)

[illegible]

5. pielikums (turpinājums)

	MRI ar hroniskām TML iekaisuma pazīmēm (alēļu skaits = 100)	100	MRI bez hroniskām TML iekaisuma pazīmēm, ar izolētām aktīva iekaisuma pazīmēm (alēļu skaits = 44)	44	hī kvadrātā	p	OR	CI 95% OR apakš.	CI 95% OR augš.	p
	biežums	relatīvais biežums	biežums	relatīvais biežums						
DQB1										
DQB1_0201_2	21	0,21	4	0,09	3,02	0,082	2,66	0,86	8,27	0,091
DQB1_0301	17	0,17	15	0,34	5,16	0,023	0,40	0,18	0,89	0,026
DQB1_0302	11	0,11	1	0,02	3,05	0,081	5,32	0,66	42,51	0,115
DQB1_0303	10	0,10	6	0,14	0,41	0,522	0,70	0,24	2,07	0,524
DQB1_0304										
DQB1_0305	0	0,00	1	0,02	2,29	0,130	0,14	0,01	3,61	0,239
DQB1_0401_2	2	0,02	1	0,02	0,01	0,916	0,88	0,08	9,94	0,916
DQB1_0501	18	0,18	9	0,20	0,12	0,728	0,85	0,35	2,08	0,728
DQB1_0502_4	2	0,02	2	0,05	0,73	0,392	0,43	0,06	3,15	0,405
DQB1_0601	0	0,00	1	0,02	2,29	0,130	0,14	0,01	3,61	0,239
DQB1_0602_8	19	0,19	4	0,09	2,24	0,135	2,35	0,75	7,34	0,144

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

PĒTĪJUMA PROTOKOLS

Demogrāfiskie, slimību raksturojošie klīniskie rādītāji

Dzimums
 Vecums
 JIA tips
 Slimības ilgums
 Bērnu veselības aptaujas anketas rezultāts (*CHAQ*)
 Gadi no diagnozes noteikšanas
 Vizuālo analoģu skala par sāpēm (0-10)
 Vizuālo analoģu skala par vispārējo pašsajūtu (0-10)
 Vizuālo analoģu skala – ārsta vērtējums par slimības aktivitāti
 Rīta stīvums
 Aktīvo locītavu skaits (ņemtas vērā locītavas, kurās ir pietūkums vai sāpes pie palpācijas vai kustībām un kustību ierobežojums, kā arī tās, kurās sinovīts apstiprināts ar USG vai MRI)
 Neaktīvo locītavu skaits, kurās ir ierobežotas kustības
 Uveīts

Laboratoriskie rādītāji

CRO
 EGĀ
 ANA
 RF
 HLA B27

Subjektīvie TML artrīta simptomi labajā, kreisajā pusē

Galvassāpes
 Sāpes ēdot, žāvējoties, dziedot
 TML klikšķēšana
 TML krakšķēšana
 TML „ieķeršanās”
 Sāpes ausīs
 Skaņas ausīs
 Ierobežots mutes atvērums
 Citi, reti simptomi

Subjektīvo simptomu skaits

Objektīvie TML artrīta simptomi labajā, kreisajā pusē

Sāpes TML apvidū palpatori
 Sāpes *m. masseter* palpatori
 Sāpes *m. temporalis* palpatori
 Ierobežots mutes atvērums
 Apakšžokļa deviācija no vidus līnijas >2mm
 Vizuāla apakšžokļa asimetrija
 Mikrognātija
 Retrognātija
 Krepitācija, atverot muti
 Krakšķēšana, atverot muti

Objektīvo simptomu skaits

MRI rezultāti, aktīvā iekaisuma atrade kreisajā, labajā pusē

Kaulu tūska
 Efūzija (izsvīdums) locītavas dobumā
 Sinovīts (viegla, vidēji izteikta, smaga kontrastvielas krāšanās)
 Pannus

MRI hroniskā iekaisuma izmaiņas kreisajā, labajā pusē	
Apakšžokļa kondiļa galviņas deformācija	
Bedrītes saplacinājums	
Osteofīti	
Erozijas	
Pacientu dalījums grupās atkarībā no MRI rezultāta	
Izolētas aktīvas izmaiņas	
Izolētas hroniskas izmaiņas	
Aktīvu un hronisku izmaiņu kombinācija	
MRI bez izmaiņām	
Pazīmju skaits	