

Я.Є. Бойко¹
Л.І. Омельченко²
В.П. Чернишов²

¹Комунальний заклад
Львівської обласної ради
«Західноукраїнський
спеціалізований дитячий
медичний центр», Львів

²Державна установа
«Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології
НАМН України», Київ

Ключові слова: ЮРА,
прогнозування, рефрактерний
перебіг, терапія, цитокіни.

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ РЕФРАКТЕРНОГО ПЕРЕБІГУ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТА ХВОРОБИ, АКТИВНОСТІ, КІЛЬКОСТІ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ ТА ЦИТОКІНОВИХ МАРКЕРІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ

У дітей із ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) доцільно визначати ризик формування рефрактерного перебігу на початку захворювання, що дає можливість оптимального вибору наступної терапії. Прогнозувати перебіг ЮРА у хворих можна за клінічними та цитокіновими предикторами несприятливого прогнозу, оцінюючи їх поєднану дію. Для розрахунку ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА у конкретного пацієнта нами створена програма в Microsoft Excel, використання якої у лікарській практиці дозволяє прогнозувати характер перебігу ЮРА у хворих на момент установлення діагнозу після оцінки клінічних даних та з урахуванням рівнів двох цитокінів — sCD25 та IL-6.

ВСТУП

Ювенільний артрит (ЮРА) — гетерогенна група запальних хвороб суглобів у дітей із різним і часто несприятливим прогнозом. Покращити наслідки перебігу захворювання у хворих на ЮРА можна завдяки правильному терапевтичному вибору, зробленому на початку захворювання, який дасть можливість швидко досягти стану неактивної хвороби та ремісії. Недаремно у дорослій ревматології вживається поняття «вікна терапевтичних можливостей», яке визначає період захворювання, впродовж якого слід досягти неактивного стану хвороби для забезпечення сприятливого її наслідку. У дослідженнях останніх років доведено, що ранній початок агресивного лікування має кращу терапевтичну відповідь і наслідки [7]. Раннє лікування системного ЮРА інгібіторами інтерлейкіну (IL)-1 виявилось більш успішним, аніж терапія системними глюкокортикоїдами [6]. Встановлено, що в педіатричній ревматології час початку лікування метотрексатом — важливий предиктор терапевтичної відповіді у хворих на ЮРА [2]. Ранній агресивний початок лікування може покращити віддалений прогноз у хворих на ЮРА. З іншого боку, використання агресивного лікування у дітей із ЮРА має низку небажаних побічних ефектів, а застосування високоавартисної біологічної терапії пов'язане з високими економічними затратами. Слід наголосити також на тому, що не всі діти з ЮРА потребують агресивного лікування, оскільки

ми можуть мати і сприятливий прогноз перебігу хвороби. Як бачимо, доцільно визначати індивідуальний прогноз у хворих на ЮРА на початку захворювання, що дасть можливість оптимально вибирати подальше лікування. Важливо створити методи об'єктивного визначення прогнозу та характеру перебігу захворювання на момент установлення діагнозу в конкретного хворого на ЮРА, за допомогою яких, оцінюючи поєднану дію клінічних і цитокінових предикторів, можна прогнозувати перебіг ЮРА у окремих пацієнтів.

Мета дослідження — створити модель/програму для автоматичного розрахунку ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА з урахуванням поєднаної дії клінічних і цитокінових факторів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 105 хворих на ЮРА визначали варіант його перебігу [5], кількість несприятливих прогностичних факторів і ступінь активності хвороби відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям з ювенільним артритом в Україні [1] та American College of Rheumatology (ACR) [3]. У цих хворих проведено визначення в сироватці крові рівня цитокінів (IL-1 β , -4, -6, -8, -10, -17; фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерферон (IFN)- γ) та їхніх розчинних рецепторів і антагоністів: антагоніста рецептора IL-1 (IL-1Ra), розчинних рецепторів IL-2 (sCD25), IL-6 (sIL-6R), TNF (sTNF-R1). Дослідження цитокінів проводили імуноферментним методом у лабораторії імунології Державна устано-

ва «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (керівник — професор В.П. Чернишов). Використовували комерційні тест-системи «BD Biosciences Pharmingen», «Сан Дієго», США. Контрольна група обстежених включала 21 здорову дитину.

Залежно від терміну досягнення ремісії були сформовані дві групи хворих. До 1-ї групи увійшли 72 хворих на ЮРА, які досягли ремісії у перші 6 міс хвороби. До 2-ї групи увійшли 33 хворих на ЮРА з рефрактерним перебігом, які не досягли ремісії за 6 міс лікування при застосуванні метотрексату в дозуванні 15–20 мг/м² (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на ЮРА із рефрактерним і нерезфрактерним до терапії перебігом

Показник	1-ша група, хворі з рефрактерним ЮРА (n=33)	2-га група, хворі з нерезфрактерним ЮРА (n=72)
Системний артрит, п (%)	15 (93,8)	1 (6,2)
Поліартрит, РФ(-), п (%)	7 (36,8)	12 (63,2)
Олігоартрит, п (%)	3 (7,9)	35 (92,1)
Ентезит-артрит, п (%)	6 (22,2)	21 (77,8)
Поліартрит, РФ(+), п (%)	1 (50,0)	1 (50,0)
Середня кількість артритів на момент обстеження, медіана (мін – макс) [нижній – верхній квантилі]	3,0 (0,0–32,0) [1,0–11,0]*	1,5 (0,0–29,0) [1,0–2,0]*
Активність низька, п випадків	3*	47*
Активність середня, п випадків	15	16
Активність висока, п випадків	12*	2*
Один несприятливий прогностичний критерій, п випадків	11	28
≥2 несприятливих прогностичних критеріїв, п випадків	20*	10*

Табл. 1, 2: *p<0,05. Тут і далі: РФ – ревматоїдний фактор.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм «STATISTIC 8.0». Порівняння рангових та параметричних показників виконували за допомогою критеріїв Манна — Утні, який не потребує перевірки на нормальність розподілу і придатний для порівняння невеликих вибірок. Для розрахунку коефіцієнтів парної кореляції застосовували метод Спірмена. Програмне забезпечення виконане на кафедрі соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (доцент Т.Г. Гутор). Для побудови прогностичної моделі вірогідності формування рефрактерного перебігу ЮРА нами застосований метод логістичної регресії. Цей метод дає змогу виявити залежність ознаки, що досліджується (формування рефрактерного перебігу) одночасно від поєднаної дії інших ознак і зробити прогноз її зміни залежно від зміни ознак, включених у регресійну модель.

Імовірність формування рефрактерного перебігу (p) залежно від вибраних нами факторів обчислювали за формулою (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де e = 2,72... — основа натуральних логарифмів, Z — величина, обчислена за формулою (2):

$$Z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + K, \quad (2)$$

де b_i — коефіцієнти при кожному факторі, x_i — значення факторів, K — константа.

Теоретично p може набувати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Представлено клінічну та лабораторну характеристики досліджуваних двох груп хворих (див. табл. 1). При порівнянні груп хворих на ЮРА з рефрактерним і нерезфрактерним перебігом нами виявлено, що рефрактерний перебіг розвивається у пацієнтів із наявністю високої активності ЮРА в дебюті хвороби (p=0,006). У дітей із низьким ступенем активності ЮРА перебіг захворювання — прогностично сприятливий (p=0,000004). Аналіз результатів обстеження пацієнтів свідчив, що рефрактерний перебіг ЮРА розвивався у осіб, у яких на початку захворювання виявлено ≥2 несприятливих факторів перебігу (p=0,0001). У групі пацієнтів із рефрактерним перебігом достовірно зростали рівні IL-6 та -1Ra, sTNF-R1 та sCD25 при порівнянні з групою хворих на нерезфрактерний ЮРА (табл. 2).

Таблиця 2

Лабораторні дослідження у хворих із рефрактерним та нерезфрактерним перебігом ЮРА

Показник	1-ша група, хворі з рефрактерним ЮРА (n=33)	2-га група, хворі з нерезфрактерним ЮРА (n=72)
sCD25, пг/мг	465,3 (24,3–4140,8) [360,1–970,7]	373,6 (0–1870) [264,5–523,7]*
sIL-6R, пг/мг	8167,6 (793,2–11425,4) [7652,3–8594,2]	8336,6 (6649,5–13215) [7757,6–8900,3]
IL-1, пг/мг	1,9 (0,5–90,4) [1,1–3,5]	1,2 (0,5–56,5) [0,8–2,8]
IL-6, пг/мг	66,2 (0–852,2) [33,3–152,5]	6,1 (0–299,1) [0–23,9]*
IL-17, пг/мг	7,8 (0–595,7) [0–28,3]	0 (0–4944,7) [0–7,2]
IL-10, пг/мг	7,5 (0–63,5) [4,2–11,9]	7,8 (0–180) [2,4–18,4]
IL-4, пг/мг	1,4 (0,2–1378,4) [0,4–32,6]	1,3 (0,2–2160,6) [0,5–10,2]
IL-8, пг/мг	7,3 (0–435,1) [2,1–14,1]	6 (0,1–467,4) [2,3–14,9]
IFN-γ, пг/мг	6,1 (0–49,9) [0–12,2]	3,1 (0–501,2) [0–13,6]
TNF-α, пг/мг	1,1 (0–130,1) [0–22,3]	2,3 (0–1325,8) [0–16,9]
IL-1Ra, пг/мг	2039,7 (451,2–23683,8) [1164,1–7758,5]	1077,8 (189,8–9852) [566,3–1983,1]*
sTNF-R1, пг/мг	1826,3 (838,7–17650,8) [1343,7–3715,8]	1516,2 (579,7–2800,2) [943,5–1765,7]*

Загалом у ході виконання наукової роботи відібрано 20 чинників, які, за даними літератури та власних спостережень, могли би впливати на формування рефрактерного перебігу ЮРА. Нами розраховані коефіцієнти парної кореляції (за методом Спірмена) між зазначеними чинниками та виникненням рефрактерного перебігу, що відображено в табл. 3. Встановлено, що 8 факторів із 20 аналізованих мають достовірний зв'язок із розвитком рефрактерного перебігу, проте у жодного фактора немає сильного взаємозв'язку. З'ясовано, що лише два фактори мають достовірний превентивний зв'язок із розвитком рефрактерного перебігу, а саме — наявність олігоарткулярного варіанта перебігу ЮРА та низька активність захворювання. Тоді як шість інших чинників ма-

ють провокуючу дію. Доведено, що системний варіант захворювання, середня та висока активності хвороби, наявність факторів несприятливого перебігу мають достовірний зв'язок із ризиком розвитку рефрактерного перебігу. При проведенні дослідження методом Спірмена з розрахунком коефіцієнта парної кореляції поміж зазначеними чинниками та виникненням рефрактерного перебігу ЮРА серед показників цитокінового профілю статистично обґрунтований зв'язок із рефрактерним перебігом мали sCD25 та IL-6.

Таблиця 3

Взаємозв'язок формування рефрактерного перебігу ЮРА та факторами ризику

№ з/п	Фактори ризику формування рефрактерного перебігу	Коефіцієнт парної кореляції	Достовірність коефіцієнта (p)
1	Системний варіант ЮРА	0,63	<0,05
2	ЮРА, поліартрит, РФ(-)	0,05	>0,05
3	ЮРА, олігоартрит	-0,38	<0,05
4	ЮРА, ентезит-артрит	-0,12	>0,05
5	Наявність несприятливих прогностичних факторів	0,52	<0,05
6	Активність низька	-0,52	<0,05
7	Активність середня	0,24	<0,05
8	Активність висока	0,46	<0,05
9	sCD25 пг/мг	0,25	<0,05
10	IL-6 г, пг/мг	-0,09	>0,05
11	IL-1, пг/мг	0,17	>0,05
12	IL-6, пг/мг	0,55	<0,05
13	IL17, пг/мг	0,17	>0,05
14	IL-10, пг/мг	-0,02	>0,05
15	IL-4, пг/мг	-0,02	>0,05
16	IL-8, пг/мг	0,01	>0,05
17	IFN, пг/мг	0,06	>0,05
18	TNF, пг/мг	-0,04	>0,05
19	IL-1RAG, пг/мг	0,11	>0,05
20	TNF-R1, пг/мг	0,12	>0,05

У подальшому нами застосований метод логістичної регресії з метою встановлення достовірних чинників ризику рефрактерного перебігу ЮРА, який формується внаслідок поєднаної дії зазначених факторів. У логістичну модель включені всі вищенаведені клінічні фактори та sCD25 і IL-6 як два біомаркери, які мали достовірний провокуючий зв'язок із ризиком розвитку рефрактерного ЮРА серед усієї групи лабораторних чинників. Значення коефіцієнтів регресії для десяти факторів, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток рефрактерного перебігу ЮРА при включенні у дослідження, наведено в табл. 4.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, ми отримали значення Z для визначення вірогідності формування рефрактерного перебігу ЮРА:

$$Z = 37,774 \cdot A + 0,512 \cdot B - 0,773 \cdot C + 0,085 \cdot D + 0,590 \cdot E + 18,974 \cdot G + 19,260 \cdot H + 0,0001 \cdot I + 0,007 \cdot J - 20,043 \quad (3)$$

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі — за допомогою χ^2 , значення якого 78,151 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки <0,1% ($p < 0,001$). Водночас отримане значення R-квадрата

Нейджелкерка, яке становить 0,737, свідчить, що фактори, які включені у нашу модель, зумовлюють формування рефрактерного перебігу ЮРА на 73,7%, тоді як на 26,3% формування цієї патології зумовлюється іншими чинниками.

На основі отриманого значення Z за формулою можна розрахувати індивідуальний ризик формування рефрактерного перебігу ЮРА у кожного конкретного пацієнта.

Таблиця 4

Результати коефіцієнтів регресії щодо формування рефрактерного перебігу ЮРА за методом логістичної регресії

№ з/п	Назва фактора	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (i)
1	Системний артрит	A	37,774
2	ЮРА, поліартрит, РФ(-)	B	0,512
3	ЮРА, олігоартрит	C	-0,773
4	ЮРА, ентезит-артрит	D	0,085
5	Наявність несприятливих прогностичних факторів	E	0,590
6	Активність низька	F	16,781
7	Активність середня	G	18,974
8	Активність висока	H	19,260
9	sCD25, пг/мг	I	0,0001
10	IL-6, пг/мг	J	0,007
11	Константа	-	-20,043

Наведемо два приклади з обчисленням індивідуального ризику (IP) розвитку рефрактерного перебігу ЮРА. Приклад перший, пацієнт Л.О., діагноз: ЮРА, олігоартрикулярний варіант, кількість несприятливих факторів у дебюті — 0, активність — середня, рівень sCD25=1597,5 пг/мг та рівень IL-6=15,8 пг/мг. Прогнозований ризик розвитку рефрактерного ЮРА становить IP=17,32%. Цей результат збігається з результатами нашого клінічного спостереження, оскільки у хворого Л.О. рефрактерного перебігу не було.

Приклад другий, пацієнт К.Т., діагноз: ЮРА, поліартрикулярний варіант із від'ємним РФ, кількість несприятливих факторів у дебюті — 2, активність — середня, рівень sCD25=418,0 пг/мг та рівень IL-6=32,7 пг/мг. Прогнозований ризик розвитку рефрактерного ЮРА становить IP=70,81%. Цей результат збігається з результатами нашого клінічного спостереження, оскільки у хворій К.Т. спостерігали рефрактерний перебіг ЮРА.

Для розрахунку ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА ми створили електронну програму в пакеті Microsoft Excel, яка дає можливість розраховувати ймовірність виникнення рефрактерного перебігу ЮРА у конкретного пацієнта на підставі 10 чинників. Програма автоматично розраховує ризик рефрактерного перебігу та графічно його представляє (рис. 1, 2).

Функціонування такої програми дає можливість прогнозувати характер перебігу ЮРА у хворих на момент встановлення діагнозу ЮРА після оцінки клінічних даних і з урахуванням рівнів двох цитокінів — sCD25 та IL-6.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Метою даного дослідження було створення програми для автоматичного розрахунку IP формування

рефрактерного перебігу ЮРА у хворих. У дослідженні враховували такі прогностичні предиктори прогнозу хвороби: варіанти перебігу ЮРА, активність захворювання, наявність клінічних факторів несприятливого прогнозу та показники цитокінового профілю. У низці досліджень доведено, що прогноз пацієнтів залежить від варіанта перебігу захворювання. Зокрема, з'ясовано, що поліартикулярний і системний варі-

анти порівняно з іншими варіантами ЮРА мають несприятливі наслідки [4], що корелює з отриманими у нашій роботі результатами. У дослідженні враховано клінічні фактори несприятливого прогнозу, які представлені у рекомендаціях ACR, 2011 [3]. Ще одним серед включених у дослідження предикторів несприятливого прогнозу була активність ЮРА, яку ми визначали відповідно до рекомендацій ACR та «Уні-

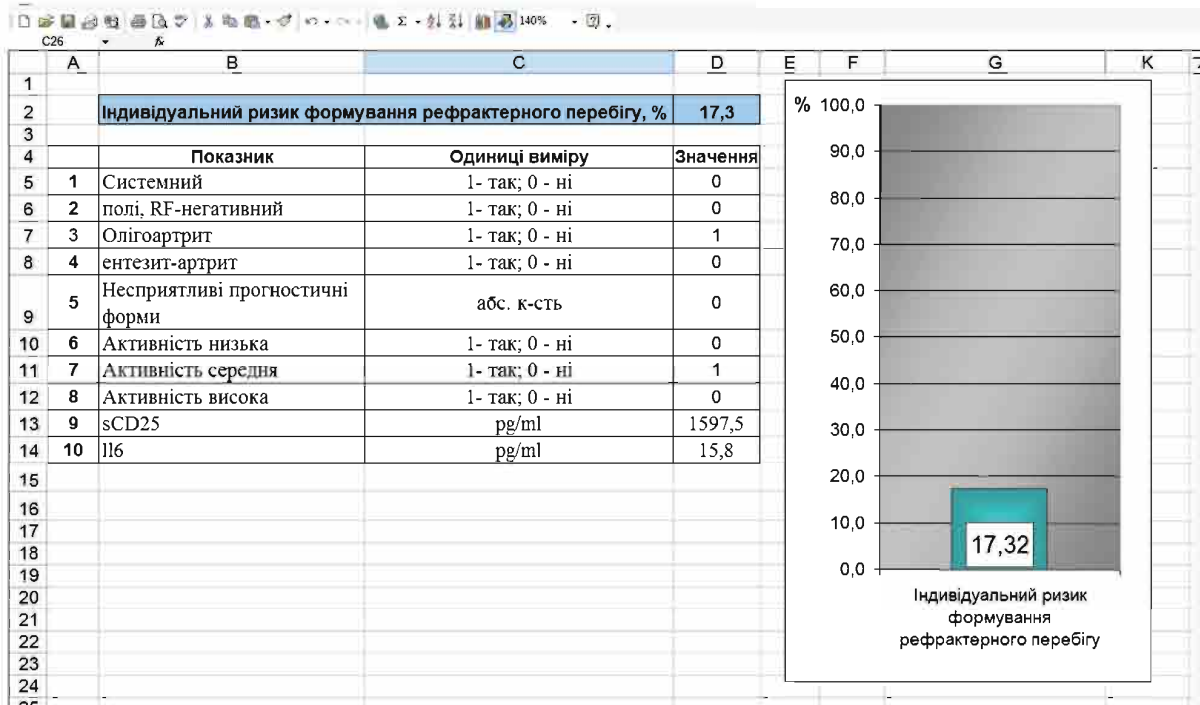


Рис. 1. Програма для розрахунку ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА на підставі 10 чинників, приклад 1. На рис. 1, 2: RF – ревматоїдний фактор

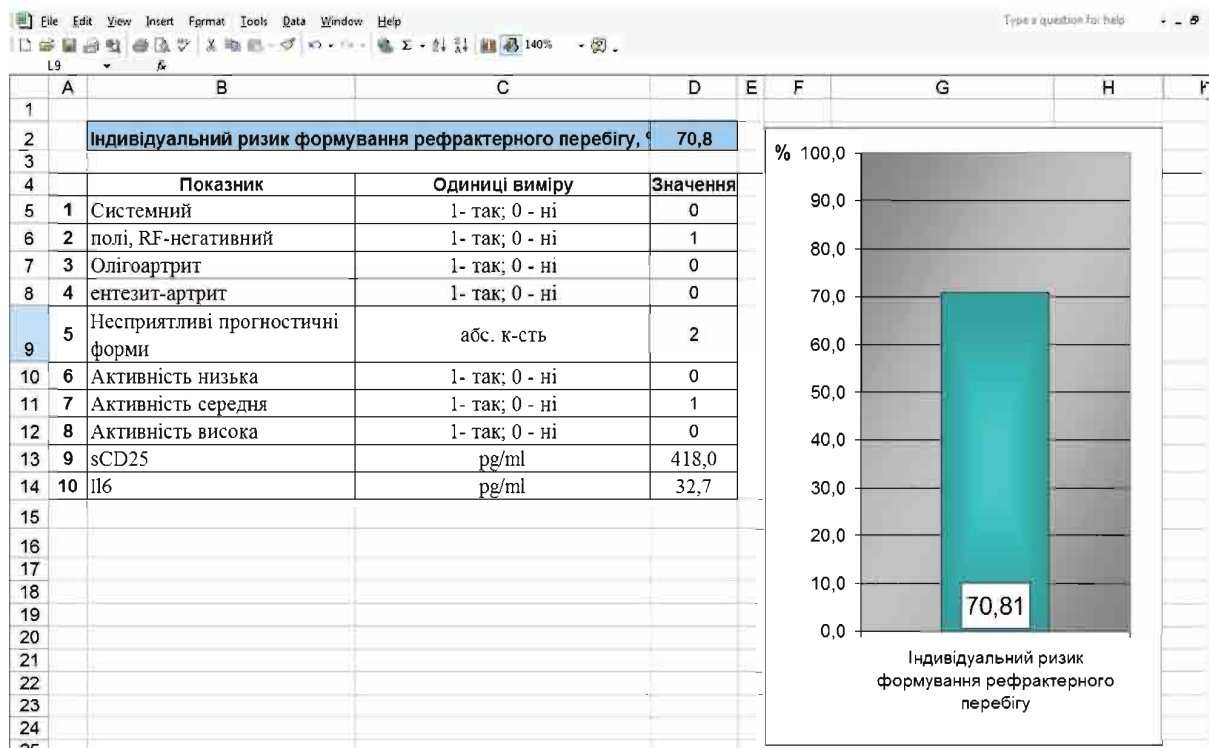


Рис. 2. Програма для розрахунку ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА на підставі 10 чинників, приклад 2

фікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям з ювенільним артритом в Україні» [1]. В отриманих нами результатах підтверджено достовірний зв'язок активності захворювання із прогнозом ЮРА у пацієнтів. У роботі виявлено, що рефрактерний перебіг захворювання відзначали у хворих на ЮРА із середнім і високим ступенем активності. У розробці нашої моделі, окрім клінічних предикторів перебігу ЮРА, включені два цитокіни — IL-6, sCD25, які мали достовірний зв'язок із несприятливим прогнозом хвороби. У результаті проведення цього дослідження створено програму автоматичного розрахунку частки ризику розвитку рефрактерного перебігу ЮРА, яка може стати основою для персоналізованого вибору лікування дітей із ЮРА.

ВИСНОВКИ

1. У осіб із рефрактерним перебігом ЮРА виявлена висока активність хвороби у дебюті ($p=0,006$), наявність ≥ 2 несприятливих критеріїв на початку захворювання ($p=0,0001$) та достовірне підвищення рівнів IL-6 ($>66,2$ пг/мг), IL-1Ra ($>2039,7$ пг/мг), sTNF-R1 ($>1826,3$ пг/мг) та sCD25 ($>465,3$ пг/мг).
2. Встановлено, що системний варіант захворювання, середня та висока активності хвороби, наявність факторів несприятливого перебігу і рівні sCD25 та IL-6 — достовірні фактори ризику розвитку рефрактерного перебігу хвороби.
3. Створено електронну програму (у Microsoft Excel) автоматичного розрахунку ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА у конкретного пацієнта на підставі 10 чинників.
4. Функціонування програми автоматичного розрахунку ризику розвитку рефрактерного ЮРА дає можливість прогнозувати характер перебігу ЮРА у хворих на момент встановлення діагнозу та персоналізувати протокол лікування хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (2012) Наказ МОЗ України № 832 від 22 жовтня 2012 р. Соверм. педиатрия, 6(46), 19 с.
2. Albers H.M., Wessels J.A., van der Straaten R.J. et al. (2009) Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 61: 46–51.
3. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. (2011) American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 63: 465–482.
4. Packham J.C., Hall M.A., Pimm T.J. (2002) Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology*, 41: 1444–1449.
5. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.*, 31: 390–392.
6. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J. et al. (2014) Effectiveness of first line use of recombinant IL-1RA treatment in steroid naive systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.*, 66: 1034–1043.
7. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J. et al. (2012) Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 64: 2012–2021.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКТЕРОГО ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА БОЛЕЗНИ, АКТИВНОСТИ, КОЛИЧЕСТВА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВЫХ МАРКЕРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ

Я.Е. Бойко, Л.И. Омельченко, В.П. Чернышов

Резюме. У детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) целесообразно определять риск формирования рефрактерного течения в начале заболевания, что позволяет делать оптимальный выбор последующей терапии. Прогнозировать течение ЮРА у больных можно по клиническим и цитокиновым предикторам неблагоприятного прогноза, оценивая их сочетанное действие. Для расчета риска формирования рефрактерного течения ЮРА у конкретного пациента нами создана программа в Microsoft Excel, использование которой во врачебной практике дает возможность прогнозировать характер течения ЮРА у больных на момент установления диагноза после оценки клинических данных и с учетом уровней двух цитокинов — sCD25 и IL-6.

Ключевые слова: ЮРА, прогнозирование, рефрактерное течение, терапия, цитокины.

PREDICTION OF RISKS OF REFRACTORY DISEASE COURSE IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS BASED ON DISEASE SUBTYPE, ACTIVITY, NUMBER OF UNFAVOURABLE FACTORS AND CYTOKINE MARKERS OF UNFAVOURABLE PROGNOSIS

Ya.Ye. Boyko, L.I. Omelchenko, V.P. Chernyshov

Summary. It is reasonable in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) to determine risk of refractory course of the disease development in order to better tailor optimal therapy. Prediction of JRA course can be made using clinical and cytokine predictors of unfavourable prognosis by estimation of their combined effect. To calculate risk of refractory JRA course formation in a patient we designed Microsoft Excel application. Its use in physician's practice enables prediction of JRA course character in patients at time of JRA diagnosis, after evaluation of clinical data with special attention to two cytokine levels — sCD25 and IL-6.

Key words: JRA, prognosis, refractory course, therapy, cytokines.

Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна
79035, Львів, вул. Дністерська, 27
Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований
дитячий медичний центр»
E-mail: jboyko@ukr.net