

Л.Ф. Богмат<sup>1, 2</sup>  
 Н.С. Шевченко<sup>1, 2</sup>  
 В.В. Ніконова<sup>1</sup>  
 Н.О. Панько<sup>2</sup>  
 М.В. Дем'яненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит, ліпіди крові, коефіцієнт атерогенності, діти, підлітки.

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

**Вступ.** Основною причиною передчасної смертності при ревматоїдному артриті (РА) у дорослих є атеросклероз та його ускладнення. Прискорений розвиток атеросклерозу при РА спричиняє висока імунзапальна активність захворювання, а також можливі побічні реакції протиревматичної терапії. Несприятливий атерогенний профіль (високий індекс атерогенності) формується за рахунок зниження рівнів ліпопротеїдів (ЛП) високої щільності. Ризик кардіоваскулярних катастроф існує не лише при довготривалому перебігу хвороби, але й у пацієнтів молодого віку вже на перших етапах розвитку захворювання. **Мета дослідження** — визначити особливості ліпідного спектра крові у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) залежно від активності процесу, особливостей перебігу, комплексу терапії. **Об'єкт і методи дослідження.** У 121 дитини віком 6–18 років (хлопців — 32, дівчат — 89) з олігоартикулярним (18 осіб), поліартикулярним (82 особи) та увеїтасоційованим (21 особа) варіантами ЮІА досліджено ліпідний спектр крові за рівнем загального холестерину (ХС), тригліцеридів та ХС ЛП високої щільності фотометричним методом на фотометрі загального призначення «СORMAY MULTI» (Польща), розраховано рівні ХС ЛП дуже низької щільності, ХС ЛП низької щільності та коефіцієнт атерогенності (КА). **Результати дослідження.** У дітей із ЮІА у 20,0% випадків реєструються порушення в ліпідному спектрі крові, що характеризуються підвищенням загального ХС, ХС ЛП низької щільності, зниженням ХС ЛП високої щільності та значним підвищенням КА ( $2,69 \pm 0,11$  проти  $1,42 \pm 0,05$  у контрольній групі;  $p < 0,05$ ). Найбільш суттєве зниження ХС ЛП високої щільності та підвищення КА відбувається на першому році захворювання, а в подальшому співвідношення атерогенних та антиатерогенних фракцій ЛП зберігається стабільним. Найвищі показники КА встановлено у дітей із поліартикулярним та увеїтасоційованим варіантами ЮІА та наявністю серопозитивності за антинуклеарними антитілами (АНА) та ревматоїдним фактором (РФ). **Висновки.** У дітей з ЮІА, як і у дорослих, при збереженні активності процесу, особливо у осіб із поліартикулярним та увеїтасоційованим варіантами захворювання та наявністю антитіл (АНА і РФ), виявляються значні порушення ліпідного спектра крові атерогенної спрямованості. Ці діти потребують особливої уваги щодо контролю як ліпідного спектра крові, так і формування порушень серцево-судинної системи.

### ВСТУП

Основною причиною передчасної смертності при ревматоїдному артриті (РА) у дорослих є атеросклероз і його ускладнення [4]. Ризик кардіоваскулярних катастроф існує не тільки при довготривалому перебігу хвороби, але і у пацієнтів молодого віку вже на перших етапах розвитку захворювання [13, 17]. Прискорений розвиток атеросклерозу при РА спричиняє висока імунзапальна активність захворювання, а також можливі побічні реакції протиревматичної терапії [2, 24]. У дослідженнях з вивчення показників ліпідного спектра крові у хворих на РА у більшості виявили несприятливий атероген-

ний профіль (високий індекс атерогенності) за рахунок зниження рівнів ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). У пацієнтів із РА встановлено також високий рівень ліпопротеїну (а), який структурно подібний до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і є також атерогенним [8, 16].

Патогенез змін у ліпідному спектрі крові у пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) порівняно з пацієнтами без РЗ досить складний за рахунок взаємодії ліпідів із факторами запалення. Так, у осіб з активним РА виявлялися досить низькі рівні як загального холестерину (ЗХС), так і холестерину (ХС) ЛПВЩ, але поширеність інфаркту міо-

карда серед них залишалася на порядок вищою (в 1,6 раза), ніж у пацієнтів без РА [15, 24]. Це було визначено як «парадокс ліпідів» при РА, але точний механізм його залишається нез'ясованим. Розглядається роль багатьох факторів (генетичних, знижений синтез ліпідів, підвищений кліренс ХС), не включено також використання ХС як субстрату для розвитку запалення [24]. Це підтверджується тим, що терапія запалення і зниження його рівня супроводжується підвищенням рівня ліпідів [20]. Також одержано значне підвищення рівня ліпідів у пацієнтів, які лікувалися тоцилізумабом (блокатор рецепторів інтерлейкіну (ІЛ)-6) [9].

Як відомо, основними цитокинами, які формують і підтримують активність запального процесу при ЮІА, особливо при оліго- та поліартикулярних його варіантах, є фактор некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , а також ІЛ-6 та інтерферон (ІФН)- $\gamma$ . Саме вони вважаються ключовими інтерлейкінами, що впливають на ліпідний обмін [12, 14]. Цитокін-індуковані зміни метаболізму ліпідів та ліпопротеїдів характеризуються підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), жирних кислот, а також структурною модифікацією ЛПНЩ, зниженням концентрації ХС ЛПВЩ та зміною транспорту ХС із клітин [22].

ФНП- $\alpha$  є одним із основних медіаторів атерогенезу, тому що індукує дисфункцію ендотелію, посилює експресію клітинних молекул, які сприяють міграції лейкоцитів у судинну стінку, дестабілізує атеросклеротичну бляшку, посилює прокоагулянтні властивості ендотелію судин та синтез С-реактивного протеїну (СРП) [5]. У ряді досліджень підтверджено цей негативний вплив ФНП- $\alpha$  на ліпідний спектр крові у дорослих хворих на РА [11]. Встановлено, що цей цитокін пригнічує активність протеїдліпази, сповільнює гідроліз ТГ, посилює мобілізацію ліпідів жирових депо, що зумовлює проатерогенні зміни профілю ліпопротеїдів крові. Паралельно ФНП- $\alpha$  стимулює продукцію ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в печінці, що спричиняє розвиток гіпертригліцеридемії та переміщення ефірів ХС з ЛПВЩ на ЛПДНЩ в обмін на ТГ [6]. Подібну дію здійснює також ІЛ-6. Його вплив на метаболізм ліпідів проявляється зниженням концентрації аполіпопротеїдів (апо) А1, А2, В, рівня ХС за рахунок зниження концентрації ХС ЛПВЩ та підвищення рівня ХС ЛПНЩ і ТГ. Крім того, він підвищує кардіоваскулярний ризик за рахунок експресії як самого ІЛ, так і його рецепторів у ділянках судинного русла, які найбільше підлягають атеросклеротичному ураженню (судини коронарні, головного мозку, периферичні артерії). Доведено також його участь і в пошкодженні кардіоміоцитів [10, 19]. Опосередкована участь прозапальних цитокінів у розвитку серцево-судинних порушень через підвищення продукції білків гострої фази, перш за все СРП [25]. Участь СРП продемонстровано на всіх етапах атерогенезу: від ініціації запального процесу до розвитку гострого ураження тканин — при ішемічному або реперфузійному пошкодженні [25]. Доведено, що нативний СРП здатний специфічно зв'язуватись із ЛПНЩ у разі їх модифікації/окиснення або зміни

структури самого СРП (пентамірної на мономірну). У свою чергу, зв'язаний СРП здатний активувати комплемент та ініціювати запальний процес [21]. У ряді досліджень *in vitro* продемонстровано СРП-опосередковану опсонізацію ЛПНЩ з макрофагами за участю Fc $\gamma$ -рецепторів. Крім того, депозити СРП, що зв'язані з ЛПНЩ, виявлено також у місцях атеросклеротичних пошкоджень, які індуковані ішемією та реперфузією [18]. Запальний процес може також ослабити потенційний антиатерогенний ефект ЛПВЩ, спричиняти зниження їх рівня та редукцію антиоксидантної здатності, тим самим зменшити виведення ХС із клітин, що призводить до появи прозапальних ЛПВЩ. Ідентифіковано білки і ферменти, які визначають прозапальну активність ЛПВЩ. У цих пацієнтів значно підвищеними є гострофазові білки, сироватковий амілоїд-А, фібриноген, гаптоглобін, апо- $J$ , фактори комплементу В, С<sup>3</sup>, С<sup>9</sup>. Протекторний ефект ЛПВЩ пов'язаний не тільки з його протизапальними властивостями, які сприяють захисту ЛПНЩ від окиснення, але й з можливістю покращити відтік ХС із клітин судинної стінки [7].

Запалення впливає не тільки на кількісні зміни ліпідів, але й на якісні характеристики ХС. Так, рівень запалення визначає атерогенність ЛПНЩ, і при збільшенні швидкості осідання еритроцитів понад 30 мм/год вони стають більш проатерогенними [15]. У стані запалення властивості ЛПВЩ також змінюються — вони втрачають здатність посилювати зворотний потік ХС із клітин [23].

В останніх рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR) вже розроблено вказівки з приводу профілактики атеросклерозу при РА: оцінка сумарного серцево-судинного ризику (сумарний бал за шкалою SCORE множать на коефіцієнт 1,5), агресивний контроль запалення, раціональне застосування потенційно небезпечних препаратів (глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів). У цих рекомендаціях РА розглядають як стан, асоційований з високим ризиком серцево-судинних захворювань, і розцінюють еквівалентно ризику фатальних серцево-судинних подій при цукровому діабеті.

Ураження коронарних судин та інші клінічні прояви атеросклерозу при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) у дітей наявні нечасто із безсимптомним перебігом, тому і не виявляються, але проблема раннього атеросклерозу та метаболічних порушень існує, вона актуальна і для дітей та підлітків [1, 3, 16].

Тому мета проведеного дослідження — визначити особливості ліпідного спектра крові у дітей із ЮІА залежно від активності процесу, особливостей перебігу, комплексу терапії.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебувала 121 дитина віком 6–18 років із ЮІА (хлопців — 32, дівчат — 89). До контрольної групи увійшли 35 практично здорових дітей віком 6–18 років (хлопців — 21, дівчат — 14). До групи з ЮІА увійшли пацієнти з олігоартикулярним (18 осіб), поліартикулярним (82 особи)

та увеїтасоційованим (21 особа) варіантами артриту.

Ліпідний спектр крові визначали за рівнем ЗХС, ТГ та ХС ЛПВЩ фотометричним методом на фотометрі загального призначення «CORMAY MULTI» (Польща).

ХС ЛПДНЩ визначали розрахунковим методом за формулою (1):

$$ХС\ ЛПДНЩ = \frac{ТГ\ (ммоль/л)}{2,2} \quad (1)$$

ХС ЛПНЩ визначали за формулою (2):

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПДНЩ + ХС\ ЛПВЩ) \quad (2)$$

Коефіцієнт атерогенності визначали за формулою (3):

$$КА = \frac{ЗХС\ (ммоль/л) - ХС\ ЛПВЩ\ (ммоль/л)}{ХС\ ЛПВЩ} \quad (3)$$

де КА — коефіцієнт атерогенності, у.о.; підвищеними рівнями ЗХС вважалося перевищення його значень >5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ >3,3 ммоль/л, ТГ >1,7 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ >0,78 ммоль/л, а зниженим рівнем ХС ЛПВЩ — значення >1,03 ммоль/л [19].

Пограничні рівні ліпідів діагностовано при показниках, що перевищують 90-й перцентиль для відповідного віку і статі.

Кількісне визначення СРП у сироватці крові проводилося за допомогою конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (MS Excel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей показників використовувалися параметричні й непараметричні критерії Стьюдента, Фішера, Уїлксона — Манна — Уїтні, проводився кореляційний та регресійний аналіз. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Дослідження проводили з урахуванням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986), Закону України «Про лікарські засоби» (1996, с. 7; 8; 12), положень ICH GCP (2008), GLP (2002). Викорис-

тання біологічного матеріалу людини затверджено Етичною комісією ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» (Харків, Україна), а письмову інформовану згоду отримували відповідно до Декларації Гельсінкі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведені дослідження показали, що у дітей із ЮІА рівень ЗХС і ТГ практично не відрізнявся від їх рівня у дітей контрольної групи, лише показники ХС ЛПВЩ у дітей із ЮІА були істотно нижчими (табл. 1). Особливо низькими їх значення виявлені у дітей із увеїтасоційованим ЮІА. Це зумовило значне підвищення коефіцієнта атерогенності як по групі в цілому, так і в досліджуваних підгрупах (див. табл. 1). Підвищувалися майже вдвічі показники ХС ЛПНЩ у дітей із ЮІА, досягаючи рівня достовірності у групі з олігоарткулярним варіантом та з увеїтасоційованим артритом. Найвищі показники ЗХС і ТГ встановлено у дітей молодшого (3–5 років) віку, дещо нижчі — у дітей віком 6–10 років (табл. 2). Значення ХС ЛПВЩ суттєво не відрізнялися у різних вікових групах, внаслідок цього коефіцієнт атерогенності був вищим у дітей молодшого віку.

Вік дебюту захворювання значно впливав на характер змін у ліпідному спектрі крові хворих на ЮІА. Так, при розвитку захворювання до 5 років показники ліпідного спектра практично не відрізнялися від спектра у дітей старшого (6–14 років) віку (табл. 3), але в осіб із дебютом захворювання у 15–18 років (завершення пубертату) відбувалося суттєве підвищення рівня ТГ, а отже, і ХС ЛПДНЩ. Крім того, значно змінювалося співвідношення ЛП у бік атерогенних фракцій, що підтверджувалося найвищим коефіцієнтом атерогенності (див. табл. 3).

Аналіз показників ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від тривалості захворювання свідчить про те, що найбільш суттєве зниження ЛПВЩ та підвищення КА відбувалося на першому році захворювання, а в подальшому співвідношення атерогенних

Таблиця 1

Показники ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від варіантів захворювання (M±m)

Ліпіди	Контрольна група (n=35)	Варіанти артриту			Група з ЮІА (n=121)
		Олігоартрит (n=18)	Поліартрит (n=82)	Увеїтасоційований (n=21)	
ХС, ммоль/л	4,79±0,07	4,91±0,50	4,35±0,13	4,61±0,25	4,48±0,12
ТГ, ммоль/л	1,04±0,04	0,95±0,08	0,97±0,05	0,96±0,08	0,97±0,04
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,77±0,06	1,38±0,07*	1,26±0,05**	1,08±0,06***	1,25±0,04****
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,56±0,10	3,09±0,47*	2,57±0,10	2,89±0,24*	2,70±0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55±0,03	0,43±0,04 <sup>7</sup>	0,45±0,02	0,44±0,04	0,44±0,02
КА, Од.	1,42±0,05	2,61±0,36*	2,65±0,12**	2,93±0,36***	2,69±0,11****

\*p<0,05 контрольна група порівняно з олігоартритом; \*\*p<0,05 контрольна група порівняно з поліартритом; \*\*\*p<0,05 контрольна група порівняно з увеїтасоційованим артритом; \*\*\*\*p<0,05 контрольна група порівняно з ЮІА (по групі в цілому).

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від віку пацієнтів (M±m)

Ліпіди	Вік пацієнтів на момент спостереження, років			
	3–5 (n=5)	6–10 (n=50)	11–14 (n=37)	15–18 (n=29)
ХС, ммоль/л	5,5±0,40	4,77±0,21	4,14±0,19	4,18±0,20
ТГ, ммоль/л	1,13±0,02	0,98±0,06	0,91±0,07	1,00±0,10
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,30±0,23	1,31±0,06	1,20±0,07	1,20±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,68±0,29	2,96±0,20	2,45±0,14	2,39±0,14
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52±0,01	0,46±0,03	0,41±0,03	0,45±0,05
КА, Од.	3,41±0,54	2,82±0,20	2,49±0,18	2,60±0,19

## ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

(ХС ЛПНЩ) та антиатерогенних (ХС ЛПВЩ) фракцій ліпопротеїдів зберігалося стабільним (див. табл. 4).

Не встановлено значних відмінностей показників ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від активності захворювання за шкалою JADAS-27 (табл. 5). Не відрізнялися в досліджуваних групах показники ліпідного спектра крові також і залежно від АНА- і РФ-позитивності (АНА — антинуклеарні антитіла, РФ — ревматоїдний фактор) (табл. 6) та дози метотрексату (табл. 7).

Найвищі показники ЗХС, які коливалися від 5,1 до 10,4 ммоль/л (верхній квантиль), спостерігалися у 5 дітей з олігоартритом, у 17 осіб із поліартритом і у 5 дітей з увеїтасоційованим артритом. Вік дебюту захворювання у цих пацієнтів був різним і коливався

від 10 міс до 12 років. Доза метотрексату на момент дослідження ліпідів становила від 11,4 до 15,0 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, при цьому ступінь активності (за шкалою JADAS-27 від 4,2 до 16,2) був високим і кількість активних суглобів (від 2 до 8) — більша.

Високі показники ТГ від 1,62 до 2,32 ммоль/л (верхній квантиль) виявлено у 5 дітей з олігоартритом, у 15 — з поліартритом та у 4 дітей з увеїтасоційованим артритом. Вік дебюту захворювання і доза метотрексату практично не впливали на показники ТГ у цих хворих. Водночас збереження різного ступеня активності (за шкалою JADAS-27) та наявність активних суглобів (від 2 до 6) було характерним для цієї групи дітей.

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від віку дебюту захворювання (M±m)

Ліпіди	Вік дебюту ЮІА				
	<3 років (n=32)	3–5 років (n=41)	6–10 років (n=28)	11–14 років (n=17)	17–18 років (n=3)
ХС, ммоль/л	4,73±0,20	4,32±0,17	4,51±0,39	4,25±0,26	4,4±1,1
ТГ, ммоль/л	0,97±0,07	0,96±0,09	0,89±0,06	0,95±0,10	1,84±0,05
КА, Од.	2,67±0,21	2,76±0,20	2,62±0,27	2,68±0,28	3,20±0,37
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,08	1,25±0,07	1,27±0,07	1,16±0,09	1,03±0,37
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,86±0,16	2,62±0,17	2,82±0,35	2,45±0,18	2,55±0,75
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45±0,03	0,43±0,04	0,39±0,03	0,45±0,05	0,76 ±0,05

Таблиця 4

Показники ліпідного спектра крові дітей з ЮІА залежно від тривалості захворювання (M±m)

Ліпіди	Тривалість захворювання			
	<12 міс (n=15)	13–24 міс (n=11)	25–36 міс (n=15)	>37 міс (n=80)
ХС, ммоль/л	5,04±0,67	4,01±0,29	4,32±0,35	4,46±0,12
ТГ, ммоль/л	1,04±0,12	1,24±0,27	1,01±0,11	0,91±0,04
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,12	1,18±0,17	1,28±0,08	1,29±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,34±0,58	2,27±0,26	2,43±0,35	2,70±0,10
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,50±0,05	0,56±0,12	0,47±0,05	0,42±0,02
КА, Од.	3,53±0,42	2,67±0,44	2,37±0,41	2,59±0,12

Таблиця 5

Показники ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від активності процесу (JADAS-27) (M±m)

Ознаки	JADAS-27			
	Неактивна (n=6)	Низька активність (n=9)	Середня активність (n=30)	Висока активність (n=76)
ХС, ммоль/л	4,76±0,35	4,54±0,27	4,28±0,20	4,54±0,18
ТГ, ммоль/л	0,75±0,09	0,96±0,16	0,96±0,08	0,99±0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,48±0,16	1,27±0,15	1,26±0,06	1,25±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,88±0,36	2,75±0,27	2,59±0,16	2,74±0,16
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34±0,04	0,44±0,07	0,42±0,03	0,46±0,03
КА, Од.	2,97±0,48	2,83±0,39	1,22±0,15	2,72±0,17

Таблиця 6

Показники ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від АНА- та РФ-позитивності (M±m)

Ознаки	АНА- та РФ-позитивності			
	АНА-позитивні (n=61)	АНА-негативні (n=54)	РФ-позитивні (n=15)	РФ-негативні (n=67)
ХС, ммоль/л	4,45±0,13	4,53±0,23	4,45±0,25	4,32±0,15
ТГ, ммоль/л	1,00±0,06	0,94±0,06	0,98±0,13	0,97±0,06
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,05	1,35±0,06	1,33±0,10	1,24±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73±0,10	2,69±0,21	2,68±0,20	2,54±0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,47±0,03	0,42±0,03	0,44±0,06	0,45±0,03
КА, Од.	2,80±0,12	2,56±0,21	2,51±0,23	2,69±0,14

Таблиця 7

Показники ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА залежно від дози метотрексату (M±m)

Ліпіди	Доза метотрексату			
	<10 мг/м <sup>2</sup> (n=11)	10–12,5 мг/м <sup>2</sup> (n=48)	12,6–15 мг/м <sup>2</sup> (n=46)	>15 мг/м <sup>2</sup> (n=16)
ХС, ммоль/л	4,35±0,26	4,56±0,30	4,51±0,16	4,26±0,25
ТГ, ммоль/л	0,92±0,12	1,03±0,09	0,91±0,04	1,04±0,14
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,45±0,12	1,16±0,06	1,26±0,06	1,31±0,13
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,49±0,20	2,78±0,25	2,81±0,13	2,36±0,29
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,42±0,05	0,48±0,04	0,41±0,02	0,48±0,07
КА, Од.	2,49±0,34	2,81±0,18	2,72±0,16	2,45±0,42

Найвищі показники ХС ЛПНЩ (від 3,14 до 8,26 ммоль/л) (верхній кuartиль) зареєстровано у 5 дітей з олігоартритом, у 19 дітей із поліартритом та у 5 — з увеїтасоційованим артритом. Це також були діти, у яких зберігалась активність процесу (JADAS-27 від 6,5 до 21) і були наявні активні суглоби.

Низькі значення ХС ЛПВЩ (від 0,52 до 0,93 ммоль/л) встановлено у 14 дітей із поліартикулярним варіантом ЮІА, у 5 дітей із увеїтасоційованим та у 5 — із олігоарттикулярним варіантом. Це були діти з високою активністю (JADAS-27 від 6,5 до 21) і в більшості (до 70%) — позитивні за АНА.

Високий інтегральний показник співвідношення атерогенних і антиатерогенних фракцій ліпідного спектра крові — коефіцієнт атерогенності — був значно підвищеним (2,91 до 6,70 ум. од.) у 4 дітей з олігоартритом, у 4 дітей із увеїтасоційованим та у 22 дітей — із поліартритом (верхній кuartиль). Зазначена висока імунологічна активність патологічного процесу у цих пацієнтів, особливо з поліартритом: у 64,0% випадків встановлено АНА-позитивність, а в 22,7% — позитивність за РФ. Активність (за JADAS-27) коливалася від 6,5 до 28,2, а кількість активних суглобів — від 2 до 12.

Таким чином, у дітей із ЮІА, як і у дорослих, при збереженні активності процесу, особливо в осіб із поліарттикулярним варіантом захворювання та наявністю антитіл (АНА і РФ), виявляються значні порушення ліпідного спектра крові атерогенної спрямованості. Ці діти потребують особливої уваги щодо контролю як ліпідного спектра крові, так і формування порушень серцево-судинної системи.

## ВИСНОВКИ

1. У дітей із ЮІА в 20,0% випадків реєструються порушення в ліпідному спектрі крові, що характеризуються підвищенням ЗХС, ХС ЛПНЩ, зниженням ХС ЛПВЩ та значним підвищенням коефіцієнта атерогенності.

2. Найбільш суттєве зниження ЛПВЩ та підвищення коефіцієнта атерогенності відбувається на першому році захворювання, а в подальшому співвідношення атерогенних (ХС ЛПНЩ) та антиатерогенних (ХС ЛПВЩ) фракцій ЛП зберігається стабільним.

3. Найвищі показники коефіцієнта атерогенності встановлено у дітей із поліарттикулярним та увеїтасоційованим варіантами ЮІА та наявністю серопозитивності за АНА та РФ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Березний В.В., Романкевич І.В. (2011) Ювенільний ревматоїдний артрит і атеросклероз: нові погляди на два захворювання. *Соврем. педиатрия*, 5: 126–129.
2. Благіна І.І. (2008) Мікроциркуляція і стан кровотоку загальних сонних та плечових артерій у хворих на ревматоїдний артрит з атеросклеротичним ураженням судин, зв'язок з особливостями перебігу захворювання. *Укр. журнал клін. та лаб. медицини*, 3(2): 38–43.
3. Краснопольская А.В., Балыкова Л.А., Корнилова Т.И., Широкова А.А. (2014) Проблема метаболических нарушений при ювенильных артритах у детей, проживающих на территории Республики Мордовия. *Науч.-практ. ревматол.*, 52(5): 572–577.

4. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2019) Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики, лікування. *Укр. ревматол. журн.*, 3(77): 33–44.

5. Adibhatla R.M., Dempsey R., Hatcher J.F. (2008) Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke. *Front. Biosci.*, 13: 1250–1270. doi: 10.2741/2759.

6. Ahmed W., Orasanu G., Nehra V. et al. (2006) High-density lipoprotein hydrolysis by endothelial lipase activates PPARalpha: a candidate mechanism for high-density lipoprotein-mediated repression of leukocyte adhesion. *Circ. Res.*, 98(4): 490–498.

7. Besler C., Heinrich K., Rivanto M. et al. (2010) High-density lipoprotein-mediated antiatherosclerotic and endothelial-protective effects a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.*, 16(13): 1480–1493.

8. Boffa M.B., Kosciński M.L. (2016) Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J. Lipid Res.*, 57(5): 745–757.

9. Emery P., Keystone E., Tony Y.P. (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 67(11): 1516–1523.

10. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. (2008) Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr. Med. Assoc. J.*, 10(7): 494–498.

11. Kaploncieslicka A., Postula M., Rosiak M. et al. (2015) Association of adipokines and inflammatory markers with lipid control in type 2 diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 125(6): 414–423.

12. Kralova A., Kralova Lesna I., Poledne R. (2014) Immunological aspects of atherosclerosis. *Physiol. Res.*, 63(Suppl. 3): S335–S342.

13. Koivuniemi R., Paimela L., Suomalainen R., Leirisalo-Reppo M. (2013) Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 42(2): 131–135.

14. Lahoute C., Herbin O., Mallat Z., Tedgui A. (2011) Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.*, 8(6): 348–358.

15. Myasoedova E., Crovson C.S., Kremers H.M. (2011) Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(3): 482–487.

16. Marangoni R.G., Hayata A.L., Borba E.F. et al. (2011) Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics.*, 66(9): 1549–1552.

17. Nadkarni A., You M., Resuehr H., Curis J.R. (2015) The risk for cardiovascular events associated with hyperlipidemia among patients with and without rheumatoid arthritis. *J. Arthritis.*, 4: 178.

18. Pegues M.A., McCrory M.A., Zarjou A., Szalai A.J. (2013) C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury. *Am J. Physiol. Renal. Physiol.*, 304(11): F1358–F1365. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2012.

19. Ridker P.M. (2014) Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 35(9): 540–543. doi: 10.1093/eurheart/ehu398.

20. Robertson J., Peters M.J., McInnes I.B., Sattar N. (2013) Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 9: 513–523.

21. Singh S.K., Suresh M.V., Hammond D.J.Jr. et al. (2009) Binding of the monomeric form of C-reactive protein to enzymatically-modified low-density lipoprotein: effects of phosphoethanolamine. *Clin. Chim. Acta.*, 406(1–2): 151–155.

22. van Lenten B.J., Wagner A.C., Navak D.P. et al. (2001) High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation*, 103(18): 2283–2288. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2283.

23. van Lenten B.J., Reddy S.T., Navab M., Fogelma A.M. (2006) Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26: 1687–1688.

24. Zhang J., Chen L., Delsell E. et al. (2014) The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(7): 1301–1308.

25. Zimmerman O., Li K., Zaczekiewicz M. et al. (2014) C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediat. Inflamm.*, 561428. doi: 10.1155/2014/561428.

### ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Л.Ф. Богмат<sup>1,2</sup>, Н.С. Шевченко<sup>1,2</sup>,  
В.В. Никонова<sup>1</sup>, Н.А. Панько<sup>2</sup>, М.В. Демьяненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

**Резюме. Введение.** Основной причиной преждевременной смертности при ревматоидном артрите (РА) у взрослых является атеросклероз и его осложнения. Ускоренное развитие атеросклероза при РА обуславливает высокая иммуновоспалительная активность заболевания, а также возможные побочные реакции противоревматической терапии. Неблагоприятный атерогенный профиль (высокий индекс атерогенности) формируется за счет снижения уровней липопротеидов (ЛП) высокой плотности. Риск сердечно-сосудистых катастроф существует не только при длительном течении болезни, но и у пациентов молодого возраста уже на первых этапах развития заболевания. **Цель исследования** — определить особенности липидного спектра крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в зависимости от активности процесса, особенностей течения, комплекса терапии. **Объект и методы исследования.** У 121 ребенка в возрасте 6–18 лет (мальчиков — 32, девочек — 89) с олигоартрикулярным (18 человек), полиартрикулярным (82 человека) и увеитассоциированным (21 человек) вариантами ЮИА исследован липидный спектр крови по уровню общего холестерина (ХС), триглицеридов и ХС ЛП высокой плотности фотометрическим методом на фотометре общего назначения «CORMAY MULTI» (Польша), рассчитаны уровни ХС ЛП очень низкой плотности, ХС ЛП низкой плотности и коэффициент атерогенности (КА). **Результаты исследования.** У детей с ЮИА в 20,0% случаев регистрируются нарушения в липидном спектре крови, характеризующихся повышением общего ХС, ХС ЛП низкой плотности, снижением ХС ЛП высокой плотности и значительным повышением коэффициента атерогенности ( $2,69 \pm 0,11$  против  $1,42 \pm 0,05$  в контрольной группе;  $p < 0,05$ ). Наиболее существенное снижение ХС ЛП высокой плотности и повышение коэффициента атерогенности происходит на первом году заболевания, а в дальнейшем соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций ЛП сохраняется стабильным. Наиболее высокие показатели КА установлено у детей

с полиартрикулярным и увеитассоциированным вариантами ЮИА и наличием серопозитивности по антинуклеарным антителам (АНА) и ревматоидному фактору (РФ). **Выводы.** У детей с ЮИА, как и у взрослых, при сохранении активности процесса, особенно у лиц с полиартрикулярным и увеитассоциированным вариантами заболевания и наличием антител (АНА и РФ), выявляются значительные нарушения липидного спектра крови атерогенной направленности. Эти дети требуют особого внимания по контролю как липидного спектра крови, так и формирования нарушений сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, липиды крови, коэффициент атерогенности, дети, подростки.

### FEATURES OF THE BLOOD LIPID SPECTRUM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

L.F. Bohmat<sup>1,2</sup>, N.S. Shevchenko<sup>1,2</sup>,  
V.V. Nikonova<sup>1</sup>, N.A. Panko<sup>2</sup>, M.V. Demyanenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University

**Abstract. Introduction.** The main cause of premature mortality in rheumatoid arthritis (RA) in adults is atherosclerosis and its complications. The accelerated development of atherosclerosis in RA is promoted by the high immuno-inflammatory activity of the disease, as well as possible adverse reactions of anti-rheumatic therapy. An unfavorable atherogenic profile (high atherogenic index) is formed due to a decrease in high density lipoproteins (LP). The risk of cardiovascular accidents exists not only with a long course of the disease, but also in young patients, already at the first stages of the development of the disease. **The purpose of the study** was to determine the characteristics of the blood lipid spectrum in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), depending on the activity of the process, the characteristics of the course, and the treatment complex. **Object and research methods.** In 121 children 6–18 years old (32 boys, 89 girls) with oligoarthritis (18 people), polyarthritis (82 people) and uveitis-associated (21 people) JIA variants, the blood lipid spectrum was studied by the level of total cholesterol, triglycerides and cholesterol high density LP by the photometric method on a general-purpose photometer «CORMAY MULTI» (Poland), very low density LP cholesterol, low density LP cholesterol and atherogenic index were calculated. **The results of the study.** In children with JIA disorders in the blood lipid spectrum are noted in 20.0%, which are characterized by an increase in total cholesterol, low-density LP cholesterol, a decrease in high-density LP cholesterol, and a significant increase in atherogenic index ( $2.69 \pm 0.11$  versus  $1.42 \pm 0.05$  in the control group;  $p < 0.05$ ). The most significant decrease in high density LP cholesterol and an in-

crease in atherogenic index occur in the first year of the disease, and in the future, the ratio of atherogenic and antiatherogenic fractions of LP remains stable. The highest values of the atherogenic index were found in children with polyarthritis and uveitis-associated variants of JIA and the presence of positivity for ANA and RF. **Conclusions.** In children with JIA, as in adults, while maintaining the activity of the process, especially in individuals with polyarthritis and uveitis-associated variants of the disease and the presence of antibodies (ANA and RF), significant violations of the atherogenic blood lipid spectrum are detected. These children require special attention to

control both the blood lipid spectrum and the formation of cardiovascular system disorders.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, blood lipids, atherogenic index, children, adolescents.

**Адреса для листування:**

Богмат Людмила Феодосіївна  
61153, Харків, просп. Ювілейний, 52 А  
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків  
НАМН України»,  
відділення кардіоревматології  
E-mail: bogmatlf@gmail.com

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Гідроксихлорохін та азитроміцин:  
аналіз кардіотоксичності**

Підготувала Анна Хиць

Хоча гідроксихлорохін та азитроміцин окремо або в комбінації були рекомендовані при терапії нової коронавірусної інфекції 2019 р. (COVID-19), їх потенційна кардіотоксичність обмежила застосування при цьому захворюванні. Вчені провели аналіз баз даних з метою визначення, чи пов'язані ці препарати з частими побічними явищами з боку серцево-судинної системи в популяції до початку їх призначення в терапії COVID-19 в Європі та США.

У наглядовому ретроспективному дослідженні використовували базу даних фармаконагляду BOOЗ, що охоплює понад 21 млн випадків про побічні реакції з більше ніж 130 країн. Порівнювали серцево-судинні побічні явища у пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, азитроміцин або їх комбінацію, з повідомленнями про серцево-судинні побічні реакції у терапії всіма іншими препаратами, внесеними в базу даних. Зв'язок між гідроксихлорохіном, азитроміцином, а також їх комбінацією з іншими негативними явищами оцінювали за допомогою відносного ризику (ВР), довірного інтервалу (ДІ), коефіцієнта Байєса для порівняння наявних і очікуваних результатів. Для кожного звіту зібрано інформацію щодо віку, статі, часу настання побічного ефекту, летальних випадків, супутніх побічних реакцій і препаратів, які застосовували (пов'язаних із відомим або можливим ризиком подовження інтервалу Q–T).

Відібрано понад 76 тис. випадків побічних явищ у разі монотерапії гідроксихлорохіном, 89 тис. — монотерапії азитроміцином і 607 — комбінації цих препаратів. Гідроксихлорохін викликав побічні явища (порівняно із комбінованою терапією у 21 808/76 822 (28,4%) випадках, азитроміцин — у 54 533/89 692 (60,8%) випадках. Була велика кількість повідомлень про подовження інтервалу Q–T і/або розвитку шлуночкової тахікардії (ШТ), включаючи тахікардію за типом пірует (ПТ) для кожного препарату індивідуально (n=480 [223 для подовження Q–T; 257 ПТ], ДІ 0,25–1,67 для азитроміцину і n=136 [53 подовження Q–T, 83 ПТ], ДІ 0,25–1,04 для гідроксихлорохіну). Гідроксихлорохін також був пов'язаний із порушеннями провідності серця (атріовентрикулярна блокади і пучкові блокади) (n=75, ДІ 0,25–1,04) і серцевою недостатністю (n=203, ДІ 0,25–0,06).

Монотерапія азитроміцином була пов'язана з великою кількістю випадків подовження інтервалу Q–T і/або розвитком ПТ або ШТ, порівняно з монотерапією гідроксихлорохіном (736/89,085 (0,8%) проти 263/76,215 (0,3%) відповідно; ВР 2,36, 95% ДІ 2,05–2,71).

Комбінація азитроміцину і гідроксихлорохіну пов'язана з великою кількістю випадків подовження Q–T і/або ПТ/ШТ (999/165,300 (0,6%) проти 9/607 (1,5%), ВР 2,48, 95% ДІ 1,28–4,79), ніж монотерапія гідроксихлорохіном (736/89,085 (0,8%) проти 263/76,215 (0,3%) відповідно; ВР 2,36, 95% ДІ 2,05–2,71). Побічні реакції пов'язували із застосуванням одного препарату (492/844, 58,3%). Одночасні повідомлення про препарати з відомим ризиком ПТ становили 31,5% (81/255) з азитроміцином і 16,9% (14/83) — з гідроксихлорохіном. Час виникнення Q–T і/або ПТ/ШТ з азитроміцином був коротшим порівняно з гідроксихлорохіном (3 проти 51 дня; p<0,01). При застосуванні гідроксихлорохіну у період виникнення подовження Q–T і/або ПТ/ШТ був коротший, ніж виникнення серцевої недостатності (51 [11; 113] проти 348 [91; 2016] днів; p=0,027). Частка порушень ритму, яка призвела до смерті у разі ПТ/ШТ, становила 8,4% з гідроксихлорохіном і 20,2% — із азитроміцином проти 0% (0/53) і 5,4% (12/223) для подовження Q–T без ПТ/ШТ з гідроксихлорохіном і азитроміцином відповідно (p<0,001 для обох випадків). Відповідно смертність становила 20,7% (42/203) для серцевої недостатності, асоційованої з гідроксихлорохіном. Доза гідроксихлорохіну була вищою у разі виникнення серцевої недостатності порівняно із подовженим Q–T і/або ПТ/ШТ (p=0,033).

Побічні явища з боку серцево-судинної системи наявні в інструкціях Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) для застосування гідроксихлорохіну і азитроміцину, обидва препарати підвищують ризик розвитку ПТ. Повідомлення про потенційно летальні проаритмогенні ефекти, що призводять до шлуночкових аритмій, в основному були у разі застосування азитроміцину і рідше — серед групи гідроксихлорохіну. Комбінація обох препаратів спричинила ще більш виражений кардіотоксичний ефект.

**Nguyen L. S., Dolladille C., Drici M. et al.** (2020) Cardiovascular Toxicities Associated with Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation*, May 22. (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238>).