

ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

УДК 616.72-002.77-053.2: 616.13.002.2-004.6: 616.153.915: 616-056.52

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ

Лариса Александровна Балыкова*¹, Елена Семёновна Самошкина¹,
Анна Валерьевна Краснополянская¹, Наталья Владимировна Щёкина²,
Полина Александровна Трупанова¹

¹Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва, г. Саранск,
Россия;

²Мордовская детская республиканская клиническая больница, г. Саранск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-602

Цель. Изучение распространённости метаболических нарушений у детей с ювенильными артритами.

Методы. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 82 детей и подростков в возрасте 10–18 лет с ювенильным идиопатическим артритом и 50 здоровых детей, составивших группу контроля. Все пациенты с ювенильным артритом получали базисную терапию и/или глюкокортикоиды внутрисуставно или в виде пульс-терапии и/или биологические препараты.

Результаты. Полный симптомокомплекс метаболического синдрома (сочетание двух обязательных критериев — артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена или дислипидемии с увеличением окружности талии выше 90-го перцентиля) обнаружен у 30 (36,5%) из 82 больных, а среди детей контрольной группы не диагностирован ни в одном случае ($p < 0,05$). Наиболее часто выявляли такие проявления, как дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, коррелирующие с активностью заболевания и дозой глюкокортикоидов. У трети больных ювенильным артритом зарегистрированы утолщение комплекса «интима-медиа» и нарушение структуры сосудистой стенки, которое ассоциировалось с высокой активностью болезни, инсулинорезистентностью и другими признаками метаболического синдрома.

Вывод. Ювенильный артрит сопряжён с высокой распространённостью метаболических нарушений, которые лишь частично (артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена) связаны с приёмом глюкокортикоидов, а в основном опосредованы высокой воспалительной активностью болезни.

Ключевые слова: ювенильный артрит, метаболический синдром, атеросклероз.

PREDICTORS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS

L.A. Balykova¹, E.S. Samoshkina¹, A.V. Krasnopol'skaya¹, N.V. Shchekina², P.A. Trupanova¹

¹Medical Institute of Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Mordovia Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia

Aim. To study the prevalence of metabolic disorders in children with juvenile arthritis.

Methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 82 children and adolescents aged 10–18 years with juvenile idiopathic arthritis and 50 healthy children of the control group was performed. All patients with juvenile arthritis received disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or glucocorticoids (intraarticular injections or pulse therapy) and/or biologics.

Results. Complete clinical picture of metabolic syndrome (a combination of the two mandatory criteria — hypertension, glucose intolerance or dyslipidemia with increasing waist circumference above the 90th percentile) was found in 30 (36.5%) of 82 patients and was not found in any child from the control group ($p < 0.05$). Such manifestations as dyslipidemia, abdominal obesity and hypertension, which correlate with disease activity and dose of glucocorticoids, were the most common. One-third of patients with juvenile arthritis had «intima-media» complex thickening and vascular wall structure disorders, which were associated with high disease activity, insulin resistance and other features of the metabolic syndrome.

Conclusion. Juvenile arthritis is associated with high prevalence of metabolic disorders, only partially (hypertension and carbohydrate metabolism disorders) associated with the glucocorticoid intake, but mostly mediated by high inflammatory disease activity.

Keywords: juvenile arthritis, metabolic syndrome, atherosclerosis.

Проблема раннего атеросклероза у детей и подростков в последние годы становится актуальной, что связано не только с глобальной эпидемией ожирения, но и с ростом распространённости курения, гиподинамии, артериальной гипертензии и накоплением других классических кардиоваскулярных факторов риска [5, 10].

По данным Американской академии педиатрии, группу высокого сердечно-сосудистого риска, помимо детей с наследственными гиперхолестеринемиями, составляют юные пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями

ми — системными васкулитами, хроническими артритами и диффузными болезнями соединительной ткани [9]. Очевидно, что с учётом высокой распространённости ювенильных хронических артритов пациенты с этими заболеваниями будут представлять значимую группу риска по развитию кардиоваскулярных событий и требовать тщательного мониторинга и профилактики.

Известно, что ранний атеросклероз и его осложнения становятся причиной преждевременной летальности у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) [10, 13], причём кардиоваскулярные осложнения нередко раз-

виваются у молодых женщин, серопозитивных по ревматоидному фактору [12]. Признаки доклинического атеросклероза [эндотелиальная дисфункция, увеличение толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), повышение резистентности артериальной стенки, увеличение уровня коронарного кальция] выявляют у пациентов с РА чаще, чем у людей соответствующего пола и возраста без РА [2, 7, 10].

В основе развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при РА лежат активация медиаторами воспаления (С-реактивным белком, фактором некроза опухоли альфа, интерлейкинами) эндотелиальных клеток, стимуляция продукции молекул адгезии, селективных и снижение синтеза оксида азота. В результате ТКИМ у пациентов с РА увеличивается по сравнению с контролем в небольшой степени, но статистически значимо, что соответствует различиям между показателями курильщиков и некурящих [2].

Причиной развития атеросклероза у данного контингента больных является метаболический синдром [7] – симптомокомплекс, проявляющийся абдоминальным ожирением с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, расстройствами углеводного и липидного обмена и ассоциированный с существенным увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф [4]. По всей видимости, у части пациентов с РА высокая воспалительная активность болезни и побочные эффекты противовоспалительной терапии потенцируют уже имеющиеся классические факторы риска (наследственную отягощённость, курение, ожирение и др.), способствуя развитию метаболического синдрома [10], частота выявления которого при РА выше, чем в общей популяции, и достигает 42–54% [3, 10, 13].

Распространённость метаболических нарушений среди детей и подростков от 10 до 18 лет колеблется в пределах 2–10% в зависимости от используемых критериев [15]. Работ, оценивающих наличие субклинического атеросклероза у детей с ювенильными артритами, в литературе чрезвычайно мало [1], как и публикаций, изучающих распространённость и выраженность отдельных компонентов метаболического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [6, 8, 14]. В частности, R. Goncalves Marangoni и соавт. [6] сообщают о значительном снижении антиатерогенной

фракции липидов (холестерина липопротеидов высокой плотности) при полиартикулярном ЮИА, а В. Głowińska-Olszewska и соавт. [8] отмечают существенные липидные нарушения лишь у пациентов с ожирением. В работе С.А. Zanette и соавт. [14] подчёркивается более высокая распространённость избыточной массы тела и ожирения у детей с ЮИА. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных с ЮИА не изучена, более того, для российской популяции отсутствуют сведения о метаболических нарушениях и инсулинорезистентности при хронических артритах.

Целью данного исследования было изучение распространённости метаболического синдрома и доклинических признаков атеросклероза по данным доплерографии сосудов у пациентов с ювенильными артритами.

С одобрения локального этического комитета при Мордовском государственном университете, после подписания информированного согласия обследованы 82 пациента с ЮИА, в их числе 44 девочки, в возрасте 10–18 лет (средний возраст 13,1±1,2 года).

Критериями включения были активная фаза заболевания и лечение базисными и/или генно-инженерными биологическими препаратами в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) и/или нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Из исследования исключали пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, реактивным артритом и пациентов, получающих только НПВС и/или ГК внутрисуставно (без базисных средств). Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз ЮИА устанавливали в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology – ILAR). Распределение детей по вариантам артрита представлено на рис. 1. Основную массу составили больные с олиго- и полиартритом, при этом серопозитивными по ревматоидному фактору были лишь 9 пациентов. Все пациенты получали базисную терапию, 20 детей получали ГК внутрисуставно или в виде пульс-терапии, 19 – биологические препараты (из них 12 – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, 3 – блокаторы интерлейкина-6).

Клинико-лабораторная активность сустав-

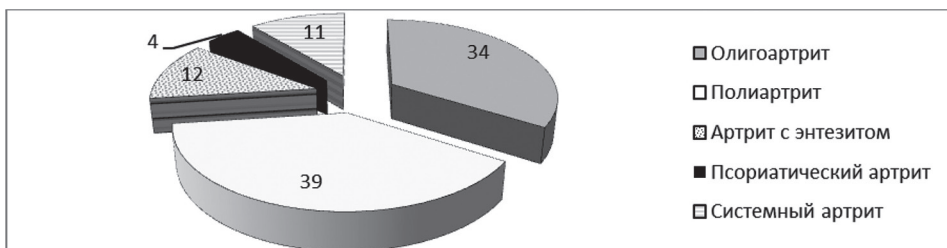


Рис. 1. Распределение детей по вариантам артрита

Толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии (ОСА) у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА)

	Контрольная группа (n=10)	Варианты ЮИА				
		системный артрит, n=4	полиартрит, n=12	псориатический артрит, n=3	олигоартрит, n=10	энтезитный артрит, n=8
Правая ОСА	0,510±0,043 [^]	0,519±0,033*	0,524±0,046* [^]	0,523±0,022* [^]	0,509±0,025 [^]	0,511±0,029
Левая ОСА	0,506±0,059	0,515±0,047*	0,513±0,044*	0,519±0,046*	0,504±0,041	0,507±0,037

Примечание: [^]статистическая значимость различий между толщиной комплекса «интима-медиа» правой и левой ОСА при $p < 0,05$; *статистическая значимость различий по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

ного синдрома [на основании длительности утренней скованности, числа поражённых суставов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка] была оценена как высокая у 17 (20,8%) детей (главным образом с системным и полиартикулярным ЮИА), как умеренная — у 50 (60,9%), как низкая — у 15 (18,3%) пациентов. Общее состояние определяли врач и пациент по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для интегральной оценки активности болезни использовали индекс Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе (JADAS71), рассчитанный как сумма числа суставов с активным артритом, общего состояния в оценке врача и пациента по ВАШ и СОЭ.

Анатомическая стадия болезни определялась как I — у 28, II — у 47, III — у 6, IV — у 1 пациента. Функциональную недостаточность пациентов изучали с помощью опросника для оценки состояния здоровья детей CHAQ (от англ. Childhood Health Assessment Questionnaire), оценивающего функциональный статус и уровень дискомфорта по шкале от 0 до 3 баллов. У 8 детей функциональные нарушения (ФН) были минимальными (ФН 0–0,1), у 27 — незначительными (ФН 0,11–0,63), у 35 — умеренными (ФН 0,64–1,6), у 12 — выраженными (ФН $\geq 1,6$).

Всем пациентам проведено определение уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), индекса атерогенности, уровня глюкозы плазмы крови натощак, теста толерантности к глюкозе, уровня инсулина, индекса НОМА-IR (гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину), артериального давления (АД), роста, массы тела, окружности талии, индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле с последующей оценкой результатов по центильным таблицам, а также суточное мониторирование АД. Артериальную гипертензию диагностировали по рекомендациям Ассоциации детских кардиологов России (2009), метаболический синдром — по критериям Zimmet [15].

Ультразвуковое исследование сосудов шеи проводили по стандартной методике на аппарате «Aloka SSD-Flexus 5500» линейным датчиком с частотой 3,0–11,0 МГц. Состояние стенки общей сонной артерии оценивали в В-режиме.

ТКИМ измеряли по задней стенке сосуда на 1,0–1,5 см проксимальнее бифуркации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 8». Значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента, зависимость признаков — по коэффициенту корреляции Пирсона.

В нашем исследовании более высокие показатели ТКИМ общей сонной артерии были выявлены у мальчиков с ЮИА по сравнению с девочками (0,511±0,003 мм против 0,503±0,004 мм, $p < 0,05$). Кроме того, и у больных ЮИА, и у здоровых детей ТКИМ правой общей сонной артерии была выше, чем левой (табл. 1).

Средние значения ТКИМ общей сонной артерии у девочек с полиартритом и пациентов с системным, энтезитным и псориатическим артритом были выше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). Увеличение ТКИМ выше 95-го перцентиля (более 0,6 мм у мальчиков и 0,54 мм у девочек) определялось у 20 (24,4%) детей с ЮИА, наиболее часто при полиартрите (у 13 детей, в том числе у всех с серопозитивным вариантом болезни), системном артрите (у 5 пациентов) и псориатическом артрите (у 2 больных). У 10 (12,2%) детей, в том числе 5 пациентов с системным вариантом ЮИА, 3 девочек с серопозитивным полиартритом, 1 мальчика с энтезитным артритом и 1 девочки с псориатическим артритом, были выявлены структурные нарушения стенки сонной артерии в виде плохой дифференцировки на слои, повышения эхогенности, неровности внутренней поверхности, неоднородности структуры.

Что касается классических кардиоваскулярных факторов риска, то отягощённая наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям определялась почти у половины больных ЮИА (46%) независимо от варианта заболевания. Лица мужского пола составили 38 (46,3%) из 82 человек, курили 14 (17%) подростков с ЮИА — без существенных отличий по сравнению с контрольной группой. Из составляющих метаболического синдрома наиболее часто у детей с артритами выявлялись дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение.

Дислипидемия определена у 33 (40,2%) из

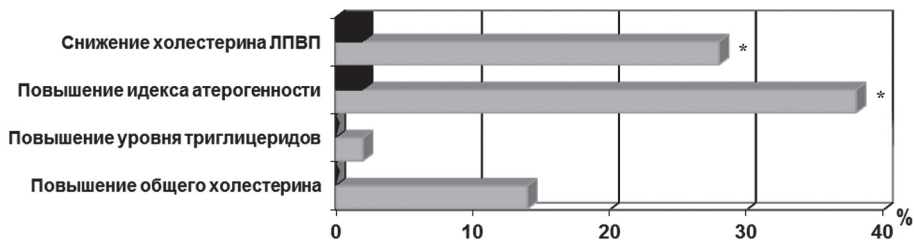


Рис. 2. Липидные нарушения у детей с ювенильными артритами; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; *отличия от показателей детей контрольной группы (p < 0,05)

82 больных ЮИА. Наиболее частым вариантом липидных нарушений было повышение индекса атерогенности, которое отмечено у 31 (37,8%) пациента по сравнению с 1 (2%) в контрольной группе (рис. 2).

Среднее значение индекса атерогенности у детей с ЮИА было выше, чем в контроле (2,8±0,2 против 2,1±0,1 соответственно, p < 0,05), за счёт изменения соотношения ХЛПВП и холестерина липопротеидов низкой плотности. Повышение индекса атерогенности регистрировалось при всех вариантах ЮИА (табл. 2) и коррелировало с индексом активности JADAS71 (r=0,78), длительностью утренней скованности (r=0,61), степенью ФН суставов (r=0,55), уровнем С-реактивного белка (r=0,73) и СОЭ (r=0,68); причём лабораторные показатели активности (С-реактивный белок и СОЭ) у пациентов с липидными нарушениями были значимо выше, чем у детей без дислипидемии, составив 48,7±6,9 мм/ч и 28,3±2,1 мг/л против 21,5±3,9 мм/ч и 11,3±1,7 мг/л соответственно (p < 0,05).

Снижение содержания ХЛПВП выявлено у 23 (28,0%) из 82 детей с ЮИА, главным образом с системным артритом и полиартритом, и у 1 (2%) ребёнка из 50 в контрольной группе (p < 0,05).

Хотя средние значения антиатерогенной фракции холестерина у детей с артритами оставались в пределах нормы, они были значимо ниже, чем у здоровых детей (1,28±0,03 и 1,65±0,07 ммоль/л соответственно, p < 0,05). Повышение уровня триглицеридов выявлено у 2 (2,4%), а общего холестерина – у 12 (14,6%) детей с ЮИА (см. табл. 2) против 1 (2%) случая в контрольной группе (p > 0,05).

При этом среднее содержание общего холестерина не отличалось у детей основной (4,2±0,2 ммоль/л) и контрольной (4,0±0,3 ммоль/л) групп, очевидно, за счёт того, что у 12 (14,6%) пациентов с ЮИА имелось значительное снижение этого показателя. Средняя концентрация триглицеридов у больных артритами (1,39±0,06 ммоль/л) была выше, чем в контрольной группе (1,12±0,05 ммоль/л, p < 0,05), в основном за счёт её повышения у детей с полиартритом, системным и псориазическим артритом. Критериям метаболического синдрома, утверждённым Международной диабетической федерацией (IDF) – уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л и уровень ХЛПВП < 1,03 ммоль/л, – удовлетворяли лишь 20 из 33 пациентов с дислипидемией, или 24,4% всех детей с ЮИА.

Средний уровень систолического АД у детей

Таблица 2

Клиническая характеристика больных с дислипидемией

Характеристика пациентов	Системный артрит, n=9	Полиартрит, n=32	Артрит с энтезитом, n=10	Олигоартрит, n=28	Псориазический артрит, n=3
Дислипидемия, n (%)	9 (100%)	19 (54%)	2 (20%)	2 (7,1%)	1 (33%)
Повышение общего холестерина, n	4	5	–	2	1
Повышение индекса атерогенности, n	9	18	1	2	1
Индекс атерогенности, M±m	3,5±0,7	2,9±0,5	2,9-3,1	2,5-2,8	2,7
Снижение ХЛПВП, n	8	13	1	–	1
Повышение триглицеридов, n	1	1	–	–	–
Уровень триглицеридов, M±m	1,39±0,06	1,33±0,04	1,01-1,12	1,11-1,25	1,26
Глюкокортикоиды в/в, n	7	1	–	–	–
Глюкокортикоиды в/с, n	1	3	1	2	–
JADAS71, M±m	2,8±0,1	2,4±0,1	1,9-2,8	1,8-2,3	1,6
Функциональные нарушения по СНАQ, M±m	2,6±0,2	2,2±0,3	1,0-1,9	0,9-1,3	1,2

Примечание: ХЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; в/в – внутривенно; в/с – внутрисуставно; JADAS71 – индекс активности болезни; СНАQ – опросник для оценки состояния здоровья детей.

Клиническая характеристика больных с повышением артериального давления

Характеристика пациентов	Системный артрит, n=9	Полиартрит, n=32	Артрит с энтезитом, n=10	Олигоартрит, n=28	Псориатический артрит, n=3
Повышение АД, n (%)	7 (77%)	5 (15,6%)	1 (10%)	2 (7,1%)	1 (33%)
Степень артериальной гипертензии I/II, n	5/2	3/2	1/0	2/0	1/0
Лабильная/стабильная артериальная гипертензия, n	4/3	3/2	0/1	1/1	1/0
ИМТ >85-го центиля, n	4	4	0	2	1
ИМТ, кг/м ² (M±m)	19,4±1,6	20,9±1,2	20,5	19,9–25,5	20,9
Окружность талии, см (M±m)	79,5±2,1	81,4±2,1	74	78–80	82
Число дней приёма системных НПВС в неделю, (M±m)	5,3±0,7	6,8±0,3	7	6–7	6
Глюкокортикоиды в/в, n	7	1	–	–	–
Глюкокортикоиды в/с, n	1	3	1	2	–
Общее состояние по ВАШ в оценке пациента, M±m	8,9±0,6	6,4±0,5	6,5	5–7	5
JADAS71, M±m	2,7±0,2	2,3±0,2	2,1	1,5–2,0	1,8
Функциональные нарушения по CHAQ, M±m	2,5±0,1	2,0±0,1	1,8	1,3–1,9	1,4

Примечание: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; в/в – внутривенно; в/с – внутрисуставно; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; JADAS71 – индекс активности болезни; CHAQ – опросник для оценки состояния здоровья детей.

с ЮИА (118,7±3,5 мм рт.ст.) не выходил за пределы возрастной нормы, но был выше, чем в контроле (102,3±4,8 мм рт.ст., $p < 0,05$). Повышение АД (выше 90-го центиля соответствующего пола, возраста и роста) при рутинном измерении выявлено у 10 (11,7%) из 82 детей с ЮИА. В 5 случаях это была предгипертензия, в 4 – артериальная гипертензия I степени, в 1 – II степени. Среди больных контрольной группы повышение АД зарегистрировано у 1 (2%) пациента с избыточной массой тела. По результатам суточного мониторинга АД, что более доказательно, артериальная гипертензия диагностирована у 16 (19,5%) больных. Однако критериями диагностики метаболического синдрома (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. при рутинном измерении) уровень АД соответствовал лишь у 10 (12,2%) пациентов.

Артериальную гипертензию выявляли при различных вариантах ЮИА, но гораздо чаще – среди детей, получавших пульс-терапию или локальные инъекции ГК и постоянно употребляющих НПВС (табл. 3). Средний уровень систолического АД детей, получавших системные ГК, составил 118,7±4,2 мм рт.ст. против 103,2±3,0 мм рт.ст. у больных, не получавших пульс-терапию метилпреднизолоном ($p < 0,05$). При этом его курсовая доза была значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с детьми с нормальным уровнем АД (74,3±3,1 против 58,3±5,3 мг/кг, $p < 0,05$).

При анализе зависимости уровня АД от массы тела детей установлено, что 6 из 16 пациентов с повышением АД имели ожирение, 3 – инсули-

норезистентность без избытка массы тела, 3 детей – их сочетание, 3 – признаки «ревматоидной кахексии», в том числе дети с системным артритом и девочка с серопозитивным полиартритом и вторичным поражением почек. По нашим данным, максимальное влияние на уровень АД оказывали активность болезни, общая оценка тяжести болезни пациентом по ВАШ, доза системных ГК, среднее число дней приёма НПВС в неделю, меньшее – индекс массы тела и окружность талии ($r=0,71$; $r=0,79$; $r=0,82$; $r=0,76$ и $r=0,48$; $r=0,41$ соответственно).

Более чем у половины больных (9 пациентов) повышение АД носило лабильный характер и нивелировалось после отмены ГК и НПВС. Стабильная артериальная гипертензия, потребовавшая антигипертензивной терапии, диагностирована у 4 пациентов с системным ЮИА, полиартритом и энтезитным артритом с высокой активностью (в том числе у 2 – с ранее зарегистрированным избытком массы тела), 2 детей с олигоартритом (также имевших ожирение до начала болезни), 1 девочки с амилоидозом. Нарушение циркадного ритма АД выявлено у 32 (39%) пациентов с ЮИА, как имевших, так и не имевших гипертензии. Чаще отмечалось недостаточное снижение АД в ночные часы (у 7 и 12 из 82 больных соответственно), как правило, у детей с абдоминальным ожирением и/или инсулинорезистентностью. Over-dippers (избыточно снижающими АД) были 3 и 10 детей (15,8% всех больных ЮИА).

Среди пациентов с ЮИА ожирение по ИМТ

Клиническая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом с ожирением

Показатели	Ожирение, ИМТ >95-го центиля			Избыток массы тела, ИМТ 85-95-й центиля				
	Олиго-артрит, n=28	Поли-артрит, n=32	Системный артрит, n=9	Олиго-артрит, n=28	Поли-артрит, n=32	Системный артрит, n=9	Артрит с энтезитом, n=10	Псориатический артрит, n=3
ИМТ >85-го центиля, n	1	2	3	1	2	3	2	1
Средний ИМТ, кг/м ² (M±m)	25,5	24,2–26,1	26,1±1,0	19,9	21,3–22,9	20,8±1,3	21,9–23,5	20,9
Окружность талии, см (M±m)	79	78–85	82,9±1,8	78	81,5–86	80,1±5,1	76–89	82
JADAS71 M±m	1,4	1,6–2,4	2,5±0,2	1,8	1,5–1,9	2,3±0,1	1,2–1,5	1,7
ГК в/в и/или в/с, n	0	2	3	0	2	3	1	0
СОЭ, мм/ч (M±m)	11	18–29	32,7±1,3	9	14–28	34,5±1,2	4–17	13
С-реактивный белок, мг/л (M±m)	9	10–18	18,7±2,9	6	8–12	15,8±2,1	6–20	10

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; JADAS71 – индекс активности болезни; ГК – глюкокортикоиды; в/в – внутривенно; в/с – внутрисуставно; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

(более 95-го центиля для данного пола и возраста) установлено у 6 (7,3%) из 82 пациентов, а избыток массы тела (ИМТ от 85-го до 95-го центиля) – у 9 (10,9%) детей, тогда как среди пациентов контрольной группы ожирение выявлено в 1 (2%), избыток массы тела – в 2 (4%) случаях. Повышение веса не имело возрастных и половых особенностей, встречаясь чаще у детей с системным артритом, олиго- и полиартритом (табл. 4), получавших ГК в виде пульс-терапии (3 детей), внутрисуставных инъекций (3 человека) и их сочетания (3 ребёнка). ИМТ был значимо выше у детей, получавших ГК (20,9±0,8 кг/м²), чем у пациентов аналогичного пола и возраста, не получавших гормональной терапии (18,1±0,9 кг/м², $p < 0,05$). При этом 11 из 15 больных имели экзогенно-конституциональное ожирение или избыток массы тела до начала болезни.

Отметим, что у 9 (11%) пациентов ожирение носило абдоминальный характер, у 7 (7,6%) из 82 было отмечено изолированное увеличение окружности талии выше 90-го центиля относительно роста при нормальном ИМТ. У всех этих пациентов, а также ещё у 12 (14,6%) детей с окружностью талии на уровне 85–90-го центиля с нормальным или сниженным ИМТ (то есть с так называемой «ревматоидной хахексией», являющейся самостоятельным независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [10]), выявлены клинические признаки инсулинорезистентности [15] (чёрный акантоз – *acantosis nigricans*, синдром поликистозных яичников, неалкогольный стеатогепатит и др.).

Нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе выявлено только у 5 (6,1%) из 82 детей – с высокой активностью ЮИА, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном в средней дозе 74,9±25,1 мг/кг на курс. У 22 детей с систем-

ным и полиартикулярным вариантом ЮИА с высокой степенью активности (среди которых были 10 больных с абдоминальным ожирением и избытком массы тела, 7 детей с увеличением окружности талии и нормальным ИМТ и 5 детей с «ревматоидной хахексией») лабораторными методами подтверждена инсулинорезистентность – индекс HOMA-IR более 2,4. Показатели клинической (JADAS71) и лабораторной (СОЭ) активности болезни у детей с инсулинорезистентностью были значимо выше, чем у пациентов с нормальным индексом HOMA-IR: 2,7±0,4 и 32,2±3,1 мм/ч против 1,8±0,3 и 15,4±2,7 мм/ч соответственно ($p < 0,05$).

В целом в нашем исследовании установлена высокая частота как полного симптомокомплекса метаболического синдрома, так и отдельных кардиоваскулярных факторов риска (его компонентов) у больных ЮИА. Так, полный симптомокомплекс (сочетание двух обязательных критериев – артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена или дислипидемии с увеличением окружности талии выше 90-го центиля) зарегистрирован у 30 (36,5%) из 82 больных, а среди детей контрольной группы не диагностирован ни в одном случае ($p < 0,05$).

В то же время распространённость избыточной массы тела, с которой часто ассоциируются хронические воспалительные заболевания, у больных с ЮИА и их практически здоровых сверстников существенно не различалась (18,3% против 6% соответственно, $p > 0,05$). По данным литературы, избыточный вес и ожирение выявляют у 15–23,3 и 5–12% детей с ЮИА соответственно, чаще они встречаются у пациентов, получающих высокие дозы ГК внутрь [14]. В нашем исследовании таких пациентов не было, что и объясняет полученные результаты.

У обследованных детей с ЮИА в отличие от

Связь толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) общей сонной артерии и признаков активности ювенильного идиопатического артрита и классических кардиоваскулярных факторов риска

Показатель	ТКИМ	Показатель	ТКИМ
Индекс массы тела	$r=0,13, p >0,05$	Индекс атерогенности	$r=0,45, p <0,001$
НОМА-IR	$r=0,29, p <0,001$	C-реактивный белок	$r=0,39, p <0,001$
Систолическое АД	$r=0,54, p <0,001$	Оценка общего состояния по ВАШ	$r=0,52, p <0,001$
Диастолическое АД	$r=0,25, p <0,05$	Скорость оседания эритроцитов	$r=0,51, p <0,001$
ХЛПВП	$r=0,5, p <0,001$	Индекс JADAS71	$r=0,44, p <0,001$

Примечание: НОМА-IR – гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину (от англ. Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance); АД – артериальное давление; ХЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; JADAS71 – индекс активности болезни.

здоровых часто встречалось абдоминальное ожирение, являющееся основным патогенетическим звеном инсулинорезистентности, других метаболических нарушений, дисфункции эндотелия и раннего атеросклероза (табл. 5). С другой стороны, абдоминальный жир служит источником провоспалительных цитокинов и способствует поддержанию активности ревматического процесса [3, 4]. В. Głowińska-Olszewska и соавт. продемонстрировали более высокий уровень индекса НОМА-IR у пациентов с ЮИА и ожирением по сравнению со здоровыми и пациентами с ЮИА и нормальной массой тела [8]. В нашем исследовании инсулинорезистентность выявлена у 22 (26,8%) детей из 82 больных, в том числе с нормальной массой тела и высокой активностью ЮИА (преимущественно с системным артритом и тяжёлым полиартритом), причём она не определялась в контрольной группе.

Инсулинорезистентность имеет тесную связь с нарушением липидного спектра. При РА и ЮИА встречаются два основных типа дислипидемии. Первый связан с длительным приёмом ГК и сочетается с традиционными факторами риска атеросклероза, а второй развивается уже в дебюте РА, часто до назначения гормонов, преимущественно у пациентов молодого возраста и ассоциируется с высокой воспалительной активностью болезни [10, 13]. Одна из причин дислипидемии при ЮИА – индуцированное цитокинами снижение активности липопротеинлипазы и/или чрезмерный синтез острофазовых белков и медиаторов воспаления, которые взаимодействуют с липопротеидами и нарушают их метаболизм [6, 7]. Дислипидемию имеют 7–57% пациентов с ЮИА, хотя есть мнение, что она встречается лишь у больных с ожирением [1, 6, 8, 14]. Нами дислипидемия диагностирована у 33 (40,2%) больных (в том числе у 21 – 2-го типа) с высокой активностью ЮИА независимо от массы тела и приёма ГК.

Артериальная гипертензия в детстве тесно связана с ожирением. Их сочетание многократно увеличивает риск развития метаболического синдрома и атеросклероз-опосредованных заболеваний в дальнейшей жизни [9]. У взрослых пациентов с РА артериальная гипертензия (особенно резистентная к терапии) встречается чаще, чем в

популяции, а в нашем исследовании повышение АД выявлено у 19,5% больных (в основном принимающих системные ГК) и только в 2% случаев – в контроле.

Метаболический синдром считают состоянием, связанным с хроническим воспалением, а провоспалительные цитокины и белки острой фазы воспаления являются иммунологическими маркерами атеросклероза и рассматриваются как «предикторы» кардиоваскулярных катастроф у больных РА [3, 4, 10]. В нашем исследовании доклинические признаки атеросклероза в виде увеличения ТКИМ ассоциировались с высокой активностью ЮИА, инсулинорезистентностью и другими признаками метаболического синдрома (см. табл. 5). Атерогенная направленность обмена, наличие признаков повреждения сосудистой стенки в виде нарушения её структуры и утолщения комплекса «интима-медиа» диктует необходимость разработки целенаправленных мер кардиоваскулярной профилактики для детей с ЮИА.

ВЫВОДЫ

1. У 36,6% детей с ювенильными артритами выявляется метаболический синдром, лишь отдельные компоненты которого (артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена) связаны с приёмом глюкокортикоидов, а в основном опосредованы высокой воспалительной активностью болезни.

2. У детей с ювенильными артритами чаще, чем у здоровых детей, присутствуют такие компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия (19,5%) и нарушение липидного обмена (40%).

3. При ювенильных артритах в трети случаев выявляют утолщение комплекса «интима-медиа» и нарушение структуры сосудистой стенки, ассоциирующееся с высокой клинико-лабораторной активностью болезни, инсулинорезистентностью и другими признаками метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сугак А.Б., Дворяковский И.В. Оценка толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у детей с ювенильным артритом и системной красной волчанкой // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2010. – Т. 9. –

№2. — С. 64–69. [Sugak A.B., Dvoryakovskiy I.V. Evaluation of thickness of intima-media complex of common carotid arteries in children with juvenile arthritis and systemic lupus erythematosus. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2010; 9 (2): 64–69. (In Russ.)]

2. Carotti M., Salaffi F., Mangiacotti M. et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B-mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness // *Reumatismo*. — 2007. — Vol. 59, N 1. — P. 38–49.

3. Crowson C.S., Myasoedova E., Davis J.M. 3rd et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, N 1. — P. 29–35.

4. Despres J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28, N 6. — P. 1039–1049.

5. Ferreira A.P., Oliveira C.E., Franca N.M. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR) // *J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 83, N 1. — P. 21–26.

6. Goncalves Marangoni R., Hayata A.L., Borba E.F. et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis // *Clinics*. — 2011. — Vol. 66, N 9. — P. 1549–1552.

7. Gremese E., Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk // *Autoimmun. Rev.* — 2011. — Vol. 10, N 10. — P. 582–589.

8. Glowitńska-Olszewska B., Bossowski A., Dobreńko E. et al. Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with juvenile idiopathic arthritis // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — ID436702. — DOI:10.1155/2013/436702.

9. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R. et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, N 24. — P. 2710–2738.

10. Kitas G.D., Gabriel Sh.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 8–14.

11. Ostchega Y., Carroll M., Prineas R.J. et al. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988–2006 // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22, N 1. — P. 59–67.

12. Solomon D.H., Karlo E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1303–1307.

13. Van den Oever I.A.M., Van Sijl A.M., Nurmohamed M.T. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion // *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* — 2013. — Vol. 5, N 4. — P. 166–181.

14. Zanette C.A., Machado S.H., Tavares Brenol J.C., Xavier R.M. Metabolic syndrome and juvenile idiopathic arthritis // *Revista Brasileira de Reumatologia*. — 2010. — Vol. 50, N 2. — P. 190–204.

15. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — Vol. 8, N 5. — P. 299–306.

УДК 612.172.4: 616.12-008.313-053.2: 616.124.7-008.313

ВЕГЕТАТИВНАЯ БИНОДАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ. ОСОБЕННОСТИ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ

Елена Сергеевна Васичкина^{1*}, Татьяна Кимовна Кручина^{1,2}, Дмитрий Сергеевич Лебедев¹, Дмитрий Фёдорович Егоров^{1,3}

¹Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия;

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-609

Цель. Оценить клиническую и электрофизиологическую картину вегетативной бинодальной дисфункции у детей, а также изучить течение данной патологии.

Методы. Для изучения клинической и электрофизиологической картины вегетативной бинодальной дисфункции обследованы 426 пациентов до 18 лет; средний возраст 15,35±2,43 года (от 3 до 17,9). Всем проведено обследование: изучение жалоб, сбор анамнеза, электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, проба с дозированной физической нагрузкой (велозргометрия или тредмил-тест), эхокардиография, чреспищеводное электрофизиологическое исследование. В случае сочетания патологических признаков нарушения функции синусового узла и атриовентрикулярного соединения с нормализацией всех показателей после введения атропина была диагностирована вегетативная бинодальная дисфункция. Для оценки течения заболевания выделена группа из 72 детей, которым обследование проводили в динамике. Средняя длительность наблюдения составила 33 мес.

Результаты. За период исследования у 14 (19,44%) пациентов отмечена полная нормализация как функции синусового узла, так и функции атриовентрикулярного соединения, которая проявлялась в отсутствии жалоб, нор-