

Е.Ю. Гудкова, Е.И. Алексеева, Г.Ф. Гордеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности липидного спектра детей, страдающих юношеским артритом

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ИССЛЕДОВАНИЮ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА. ВЫЯВЛЕНО ДОСТОВЕРНОЕ СНИЖЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ БОЛЕЗНИ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО БОЛЬШИНСТВО ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА ИМЕЮТ «АТЕРОГЕННЫЙ» СДВИГ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ПОВЫШЕННЫЙ ИНДЕКС АТЕРОГЕННОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ. ЧИСЛО ДЕТЕЙ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ АТЕРОГЕННОСТИ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ С РОСТОМ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ. ДЕТИ С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ СУСТАВНОГО ВАРИАНТА ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА И ЮНОШЕСКОГО АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА ЯВЛЯЮТСЯ ГРУППОЙ РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ЛИПОПРОТЕИДЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ИНДЕКС АТЕРОГЕННОСТИ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 06.02.2008 г.,
принята к печати 02.06.2008 г.

В последние годы возрос интерес к качеству жизни людей, страдающих различными хроническими заболеваниями, в том числе и ревматоидным артритом (РА). В ряде когортных исследований доказано, что РА приводит не только к снижению качества жизни пациентов, но и к значительному сокращению ее продолжительности. При изучении структуры смертности этих больных было показано, что основной причиной преждевременной смерти у половины из них являются заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. При аутопсии в этих случаях часто выявляется «ревматоидное» поражение сердца — перикардит, васкулит коронарных артерий, однако эти изменения в большинстве случаев не приводят к значимым гемодинамическим нарушениям.

Важным условием развития атеросклеротического процесса является дислиппротеидемия [1]. При ревматоидном и ювенильном ревматоидном артрите встречаются два основных типа дислиппротеидемии, причем оба являются атерогенными. Первый тип связан с длительным лечением глюкокортикоидами и характеризуется увеличением сывороточного уровня общего холестерина и триглицеридов, наличием избыточной массы тела и повышением артериального давления [2–5]. Второй тип дислиппротеидемии развивается уже в дебюте заболеваний у лиц молодого и даже детского возраста до назначения глюкокортикоидов. Он ассоциируется с воспалительной активностью болезни и проявляется снижением концентрации липопротеидов высокой плотности, увеличением уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [6–8]. Предполагают, что одной из причин нарушений липидно-белкового спектра на фоне высокой активности иммуновоспалительного процесса может быть ин-

E.Y. Gudkova, E.I. Alekseeva, G.F. Gordeeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Lipid profile in children with rheumatoid arthritis

LIPID COMPOSITION IN CHILDREN WITH DIFFERENT TYPES OF JUVENILE ARTHRITIS WAS INVESTIGATED IN THIS TRIAL. SIGNIFICANT DECREASE OF PLASMA CONCENTRATION OF CHOLESTEROL IN HIGH DENSITY LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH HIGH ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS WAS DISCOVERED. «ATHEROGENIC» SHIFT OF LIPID COMPOSITION AND INCREASE OF ATHEROGENITY INDEX WAS SHOWN IN MOST OF PEDIATRIC PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF JUVENILE ARTHRITIS. THE NUMBER OF CHILDREN WITH INCREASED ATHEROGENITY INDEX GROWS ACCORDING TO THE INCREASE OF DISEASE ACTIVITY. PEDIATRIC PATIENTS WITH HIGH ACTIVITY OF JUVENILE ARTHRITIS AND JUVENILE ANKYLOSING SPONDYLITIS ARE THE RISK GROUP OF EARLY ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT.

KEY WORDS: JUVENILE ARTHRITIS, ATHEROSCLEROSIS, HIGH DENSITY LIPOPROTEINS, TRIGLYCERIDE, ATHEROGENITY INDEX.

дуцированное цитокинами снижение активности липопротеинлипазы или гиперпродукция острофазовых белков, которые могут взаимодействовать с липопротеидами и нарушать их метаболизм [9]. В исследовании, проведенном E. Lourida и соавт., показано что при ревматоидном артрите, особенно в начале заболевания, значительно снижена активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A_2 [10]. Примечательно, что при снижении активности заболевания в условиях адекватной иммуносупрессивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом происходит повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, обладающего антиатерогенными свойствами, и снижение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) [11]. Обсуждается роль фактора некроза опухоли (ФНО) α в развитии дислипотеинемии при ревматоидном артрите. В ряде работ показано, что при назначении пациентам ингибиторов ФНО α в течение 14 недель повышаются сывороточные уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижается индекс атерогенности [12, 13]. Однако при длительном лечении ингибиторами ФНО α значимых изменений в липидном спектре сыворотки не выявлено [14]. Интересны данные, полученные V. van Halbeek и соавт. при 10-летнем ретроспективном исследовании липидного спектра образцов крови доноров, у которых позднее развился ревматоидный артрит. В крови этих доноров уровень триглицеридов был выше, а холестерина липопротеидов высокой плотности — ниже, чем в группе контроля. В обеих группах была выявлена взаимосвязь между сывороточным уровнем СРБ и концентрацией триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности: при повышении уровня СРБ концентрация триглицеридов возрастала, а холестерина липопротеидов высокой плотности — снижалась [15]. Известно, что липопротеиды высокой плотности обладают антиатерогенными свойствами. Они извлекают и транспортируют избыточный холестерин из периферических клеток в печень для выведения их из организма [16–19]. Липопротеиды высокой плотности также предотвращают окисление липопротеидов низкой плотности и последующее высвобождение медиаторов воспаления в сосудистой стенке. Вдобавок липопротеиды высокой плотности ингибируют экспрессию молекул адгезии и цитокинов, таких как хемоаттрактант моноцитов 1 эндотелиальными клетками, предотвращая миграцию моноцитов в сосудистую стенку, что можно расценить как проявление его противовоспалительного действия [20–22]. Однако, согласно данным M. McMahon и соавт., при ревматоидном артрите в 20% случаев выявляется аномальный холестерин липопротеидов высокой плотности, не обладающий вышеперечисленными свойствами. По мнению авторов, этот феномен может быть связан с дефицитом ряда компонентов, обычно присутствующих в частицах липопротеидов высокой плотности — аполипопротеида A_1 , параоксоназы, тромбоцит-активируемой ацетилгидролазы. При ревматоидном артрите, в условиях хронического воспаления, эти вещества могут потребляться, меняя свойства липопротеида [23]. Таким образом, возникновение кардиоваскулярных осложнений, связанных с ранним развитием атеросклероза у больных ревматоидным артритом обусловлено самим патогенезом заболевания. Существующая базисная терапия, позволяющая замедлять и в ряде случаев контролировать деструктивный процесс в суставах, недостаточна для подавления воспалительного процесса, способствующего формированию атеротромбоза [24].

Юношеский артрит по механизму развития практически идентичен ревматоидному артрит у взрослых. Он также протекает с развитием костно-хрящевой деструкции, васкулитом, высокими острофазовыми показателями активности. Однако исследований липидного спектра у детей с юношеским артритом в доступной литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей липидного спектра у детей, страдающих юношеским артритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 104 ребенка. Все больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 27 детей с юношеским артритом с системным началом. Длительность заболевания в среднем составила $3,6 \pm 3,1$ года. Вторую группу составили 52 ребенка с пауциартикулярным юношеским артритом и юношеским серонегативным полиартритом. Длительность заболевания в этой группе составила в среднем $3,5 \pm 3,4$ года. В третью группу было включено 25 детей, страдающих юношеским анкилозирующим спондилоартритом. Средняя длительность болезни составила $2,6 \pm 2,5$ года. В первых двух группах преобладали девочки (67 и 81%, соответственно), в третьей — мальчики (76%). Во всех группах у большинства детей длительность заболевания была более 12 мес. В первой группе глюкокортикоиды *per os* на момент обследования получали 14 детей, во второй — 12 и в третьей — 1 ребенок. Все пациенты лечились иммунодепрессантами.

Все больные были обследованы по общепринятой в ревматологии методике, также всем детям определялись уровни общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности. Для определения количества общих липидов использовали биотест с набором реактивов Pliva-Lacrima Diagnostika (Чехия). Метод основан на образовании липидами комплекса с фосфованилиновым реактивом, дающего розово-красное окрашивание с максимумом поглощения при длине волны 530 нм. Сывороточный уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности определялся при помощи анализатора Vitros-250 (Djonson & Djonson, США). Прибор работает по принципу «сухой химии». Холестерин липопротеидов очень низкой плотности определялся путем деления значения концентрации триглицеридов на коэффициент 2,2, а холестерина липопротеидов низкой плотности — путем вычитания значений концентрации холестерина липопротеидов высокой и очень низкой плотности из значения общего холестерина.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 10.0 (SPSS Inc., США). Для описания количественных показателей использовались медиана (25–75 процентиля) или среднее $\pm$ стандартное отклонение. Корреляция количественных показателей определялась по Спирмену, для сравнения независимых переменных использовались методы Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ активности болезни показал, что у больных юношеским артритом с системным началом заболевания СОЭ и сывороточная концентрация СРБ были статистически значимо выше, чем в остальных группах. Число суставов с экссудацией в этой группе также было несколько выше ($p > 0,5$). У пациентов с пауциартикулярным юно-

шеским артритом и юношеским полиартритом число воспаленных суставов в среднем практически не отличалось от аналогичного показателя в группе детей с юношеским спондилоартритом. При этом лабораторные показатели активности заболевания у детей со спондилоартритом были достоверно выше, чем при суставных вариантах юношеского артрита (табл. 1).

У больных всех групп в результате обследования были выявлены пониженные средние значения сывороточной концентрации общих липидов, что совпадает с данными других исследователей и, возможно, свидетельствует об активности воспалительного процесса [15]. Средние концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови у всех детей, включенных в исследование, были в пределах нормальных значений. При этом у пациентов всех групп отмечалось повышение среднего значения индекса атерогенности, что может явиться фактором, способствующим раннему атеросклеротическому поражению сосудов.

В табл. 2 представлены сывороточные концентрации основных показателей обмена липидов при различных фор-

мах юношеского артрита. Статистически достоверного различия между концентрациями изученных показателей в представленных группах не выявлено. В группе детей с суставными вариантами юношеского артрита сывороточный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был статистически достоверно выше, а значение индекса атерогенности — ниже, чем у детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом ($p = 0,031$ и $p = 0,03$ соответственно). Соответствующие показатели у детей с юношеским артритом с системным началом заболевания занимают промежуточное положение с недостоверным отличием от других групп. При одновременном анализе всех групп (с использованием теста Крускала–Уоллиса) достоверного прироста уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в ряду юношеский анкилозирующий спондилоартрит — юношеский артрит с системным началом — суставные варианты юношеского артрита не выявлено ($p = 0,078$), также как и достоверного снижения индекса атерогенности ($p = 0,095$). Так как представленные группы детей с юношеским артритом не сопоставимы по полу и возрасту, нельзя утверждать, что это обстоятельство не повлияло на результат. Для уточне-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Всего, абс.	27	52	25
Возраст, годы	$8,5 \pm 4,4$	$9,7 \pm 5,5^1$	$11,4 \pm 3,5^{1,2}$
Пол (мальчики/девочки)	9/18	10/42 ¹	19/6 ^{1,2}
Длительность болезни, годы	$3,6 \pm 3,1$	$3,5 \pm 3,4$	$2,6 \pm 2,5$
Длительность болезни (ранний/поздний), годы	5/22	13/49	7/18
Число суставов с экссудацией, абс.	$4,26 \pm 4,72$	$3,2 \pm 4$	$2,4 \pm 4,4$
СОЭ, мм/час	$30,8 \pm 19,7$	$14,4 \pm 12,8^1$	$21,3 \pm 19,7$
СРБ, мг%	$6,0 \pm 7,4$	$1,7 \pm 3,3^1$	$1,5 \pm 4,7^1$

Примечание:

здесь и в табл. 2:

1-я группа — дети с юношеским артритом и системным началом болезни;

2-я группа — с пауциартикулярным юношеским артритом и юношеским серонегативным полиартритом;

3-я группа — с юношеским анкилозирующим спондилоартритом.

^{1,2} — достоверное отличие ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующей клинической группой.

Таблица 2. Концентрации основных показателей липидного обмена в сыворотке крови при различных формах ювенильного артрита

Показатель	Норма	1-я группа, n = 27	2-я группа, n = 52	3-я группа, n = 25
Общие липиды, г/л	4–8	3,8 (3,3; 4,7)	3,7 (3,3; 4,4)	3,6 (3,3; 4)
Общий холестерин, ммоль/л	2,5–6,2	4,5 (4,1; 5,1)	4,5 (3,9; 5)	4,4 (3,9; 4,8)
Триглицериды, ммоль/л	0,1–2,2	0,92 (0,77; 1,08)	0,84 (0,67; 1,09)	0,89 (0,71; 1,09)
ЛПВП, ммоль/л	0,7–2,3	1 (0,75; 1,2)	1 (0,83; 1,3)	0,75 (0,6; 1,08) ¹
ЛПНП, ммоль/л	1,55–3,89	2,8 (2,5; 3,6)	3,3 (2,6; 3,5)	3,2 (2,7; 3,6)
ЛПОНП, ммоль/л	< 1,0	0,44 (0,35; 0,52)	0,38 (0,3; 0,52)	0,39 (0,32; 0,51)
Индекс атерогенности	< 3,0	3,7 (2,5; 4,7)	3,5 (2,8; 4,2)	4,1 (3,1; 6,7) ¹

Примечание:

ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности;

ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности;

ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

ния возможной роли данных факторов необходимо проведение исследования с большим числом наблюдений.

При сравнении сывороточных концентраций основных продуктов липидного обмена у детей с «ранним» (длительность меньше 12 мес) и «поздним» (длительность 12 мес и более) ювенильным артритом статистически достоверных различий выявлено не было. Это позволяет сделать вывод об отсутствии влияния длительности болезни на обмен липидов у этих детей.

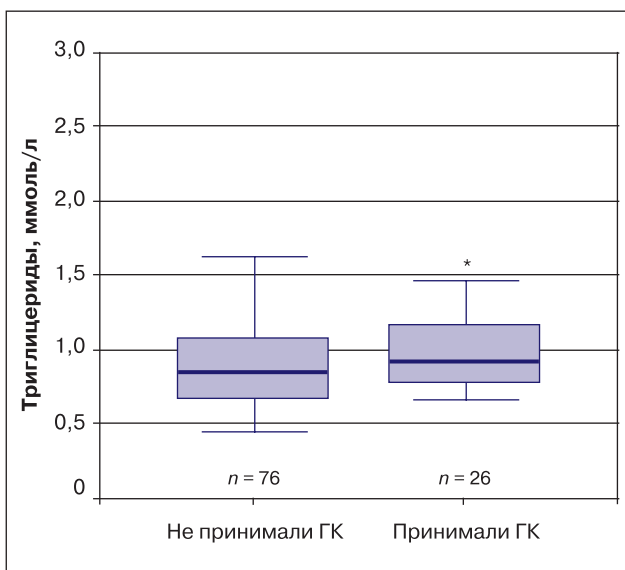
При анализе средних концентраций общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови, а также индекса атерогенности у детей, получавших и не получавших глюкокортикоиды на момент обследования, было выявлено, что прием глюкокортикоидов, возможно, способствует повышению концентрации триглицеридов в сыворотке крови (рис. 1). В обеих подгруппах концентрация триглицеридов была в пределах нормальных значений, но у детей, получавших глюкокортикоиды, она достоверно превышала аналогичный показатель пациентов, не получавших эти препараты, — 0,89 (0,78; 1,14) и 0,85 (0,67; 1,08) ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий сывороточных концентраций других показателей обмена липидов между этими группами не выявлено.

Наиболее значимые изменения липидного обмена выявлены при исследовании его зависимости от активности болезни. Среднее значение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови достоверно снижалось с увеличением степени активности болезни: 1,05 (0,88; 1,3) ммоль/л при минимальной активности, 0,9 (0,8; 1,23) ммоль/л — при умеренной и 0,7 (0,55; 0,95) ммоль/л — при высокой активности болезни ($p < 0,01$; рис. 2). При этом при минимальной и средней степени активности болезни сывороточная концентрация КГДГ не выходила за пределы нормальных значений, а при высокой степени активности у 50% пациентов уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке был ниже нижней границы нормы. Повышение степени активности болезни сопровождалось достоверным ростом среднего значения индекса атерогенности — 3,5 (2,8; 4,1) при I-й, 4,2 (2,8; 4,7) — при II-й и 4,8 (3,8; 6,5) — при III-й степени активности болезни ($p < 0,01$; рис. 3). Нормальный индекс атерогенности отмечался у 40,5% детей, у которых активность болезни соответствовала I степени; у 37% больных со II и лишь у 15,7% детей с III степенью активности ювенильного артрита.

В ходе исследования определялась взаимосвязь между различными показателями активности болезни и концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови у больных ювенильным артритом. Выявлена достоверная отрицательная корреляция сывороточного уровня холестерина липопротеидов высокой плотности со значением СОЭ ($r = -0,308$, $p < 0,001$), концентрацией СРБ в сыворотке крови ($r = -0,407$, $p < 0,001$) и числом пораженных суставов ($r = -0,304$, $p < 0,01$). Индекс атерогенности, согласно полученным данным, достоверно повышался с увеличением уровня СОЭ ($r = 0,368$, $p < 0,001$), СРБ ($r = 0,355$, $p < 0,001$), числа пораженных суставов ($r = 0,293$, $p < 0,01$).

Так как ювенильный артрит с системным началом, суставные варианты ювенильного артрита и ювенильный анкилозирующий спондилоартрит значительно отличаются друг от друга по клинике и иммунопатогенезу, мы предположили, что для каждого из них могут быть характерны свои особенности липидного обмена [25].

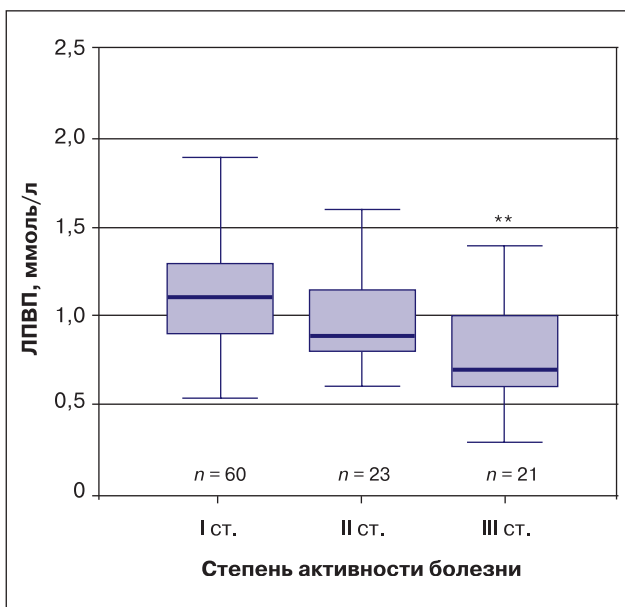
Рис. 1. Концентрация триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с ювенильным артритом, получавших и не получавших глюкокортикоиды



Примечание:

* достоверное отличие ($p < 0,05$) при сравнении с показателем в группе детей, не принимавших глюкокортикоиды; ГК — глюкокортикоиды.

Рис. 2. Концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови в зависимости от активности заболевания



Примечание:

здесь и на рис. 3–5:

** $p < 0,01$ — достоверное изменение признака в ряду «активность болезни I–II–III степени».

В обследованной нами группе из 27 детей с ювенильным артритом с системным началом у 10 активность болезни была минимальной, у 6 — средней и у 11 — высокой степени. Для всех вышеуказанных параметров было проведено сравнение как 3 групп одновременно (тест Крускала–Уоллиса), так и попарно (тест Манна–Уитни). Сыво-

Рис. 3. Индекс атерогенности сыворотки крови в зависимости от активности заболевания

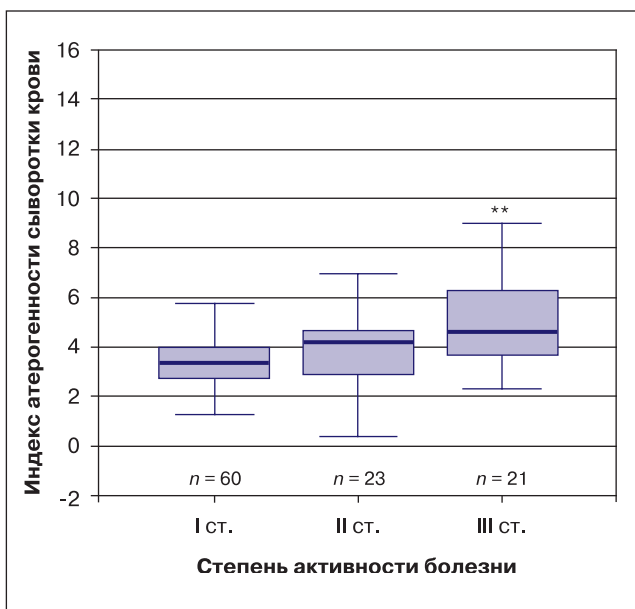
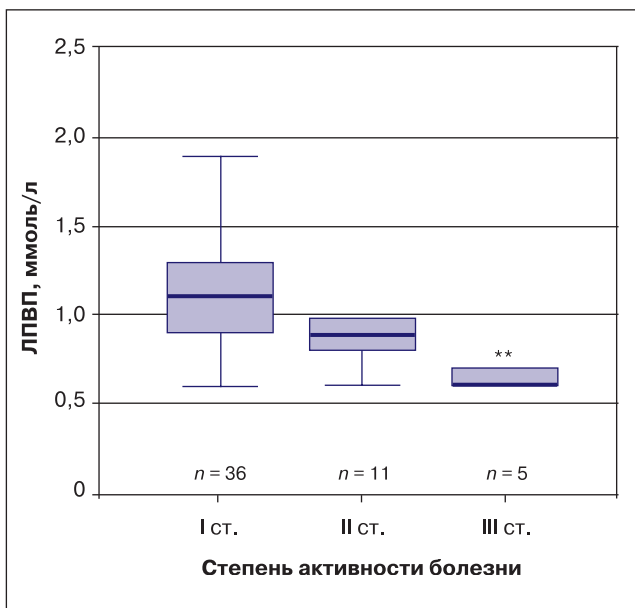


Рис. 4. Концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови детей с суставными вариантами юношеского артрита с разной степенью активности болезни



роточная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности была ниже нормальной у 2 (7,2%) детей и в среднем составила 1 (0,75; 1,2) ммоль/л. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови превышал норму в 5 (18,5%) случаях, средний уровень — 2,8 (2,5; 3,6) ммоль/л. Значение индекса атерогенности было повышено у 16 (59,3%) детей, средний уровень — 3,7 (2,5; 4,7) ммоль/л. Достоверных изменений концентрации общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови и значения индекса атерогенности в зависимости от активности болезни выявлено не было. Однако была установлена достоверная положительная корреляция индекса

атерогенности и числа пораженных суставов ($r = 0,399$; $p = 0,024$).

Статистически значимых изменений, связанных с длительностью болезни или приемом глюкокортикоидов для этих детей также не выявлено. При этом необходимо отметить, что концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови больных «ранним» юношеским артритом была ниже, чем у пациентов с длительно текущим заболеванием — 0,9 (0,75; 0,9) ммоль/л и 1 (0,7; 1,4) ммоль/л соответственно ($p = 0,072$).

Группа детей с суставным вариантом юношеского артрита в исследовании включала 52 ребенка с минимальной (69%), средней (21%) и высокой (10%) активностью болезни. В этой группе не было выявлено изменений сывороточных концентраций общих липидов, общего холестерина, липопротеидов, триглицеридов или значения индекса атерогенности, которые можно было бы связать с длительностью болезни или приемом глюкокортикоидов.

В то же время в отличие от больных системным вариантом юношеского артрита у детей с суставным вариантом выявлено достоверное снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови при нарастании степени активности болезни: 1,1 (0,9; 1,3), 0,9 (0,75; 1,0) и 0,6 (0,6; 0,8) ммоль/л у детей с I, II и III степенью активности юношеского артрита (рис. 4). При исследовании взаимосвязи уровня липопротеидов высокой плотности с различными показателями активности болезни выявлены достоверные отрицательные корреляции различной силы и степени достоверности. Наиболее сильная корреляция выявлена с сывороточной концентрацией СРБ и числом пораженных суставов ($r = -0,447$ и $-0,445$ при $p < 0,001$ соответственно). Более слабая, но статистически значимая корреляция со значением СОЭ ($r = -0,275$ при $p = 0,029$).

Значение индекса атерогенности сыворотки при суставном варианте юношеского артрита достоверно растет при повышении степени активности болезни: 0,33 (0,3; 4,0) при минимальной, 4,2 (2,9; 5,0) при умеренной и 5,2 (4,1; 6,1) при высокой активности болезни (рис. 5). Сила взаимосвязи индекса атерогенности с СОЭ, сывороточной концентрацией СРБ и числом активных суставов несколько ниже, чем для холестерина липопротеидов высокой плотности. Самая сильная связь выявлена с числом припухших суставов ($r = 0,355$ при $p = 0,004$). Взаимосвязь индекса атерогенности со значением СОЭ и сывороточной концентрацией СРБ примерно одинаковой силы и достоверности ($r = 0,32$ и $0,312$ при $p = 0,011$ и $0,013$ соответственно). Выявлена также достоверная отрицательная корреляция концентрации общего холестерина в сыворотке с сывороточным уровнем СРБ ($r = -0,288$ при $p = 0,022$).

Мы обследовали 25 детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом. Из них у 14 отмечалась I степень активности болезни, у 6 — II и у 5 — III степень активности. На момент обследования у 7 детей длительность болезни составила меньше 12 мес, у 18 — более 12 мес. Глюкокортикоидную терапию получал только 1 ребенок, в связи с чем исследовать влияние лечения на обмен липидов в этой группе не представилось возможным.

Согласно полученным данным, у детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом, также как и при других формах юношеского артрита, не выявлено влияния длительности заболевания на сывороточные концентрации основных продуктов липидного обмена. Различия между значением индекса атерогенности у детей с «ран-

Рис. 5. Значение индекса атерогенности сыворотки крови у детей с суставными вариантами юношеского артрита с разной степенью активности болезни

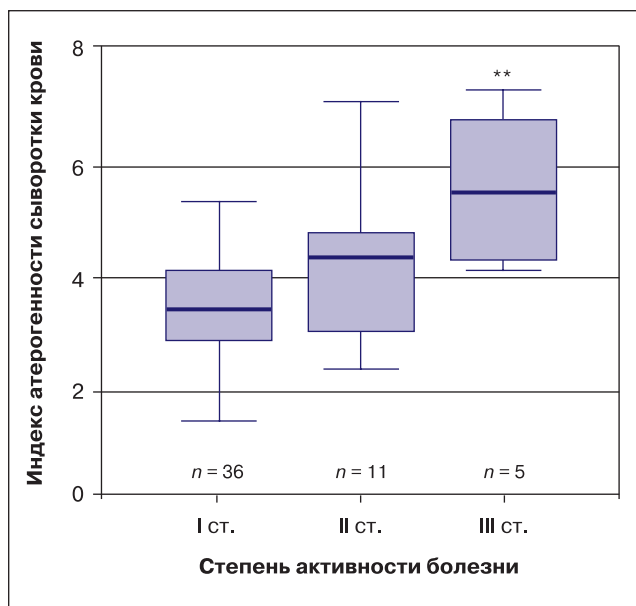
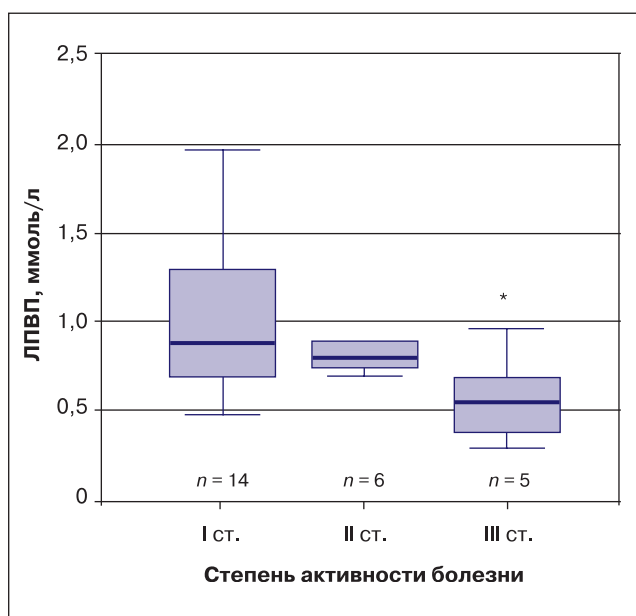


Рис. 6. Концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом с разной степенью активности болезни



Примечание:

здесь и на рис. 7:

* $p < 0,05$ — достоверное изменение признака в ряду «активность болезни I–II–III степени».

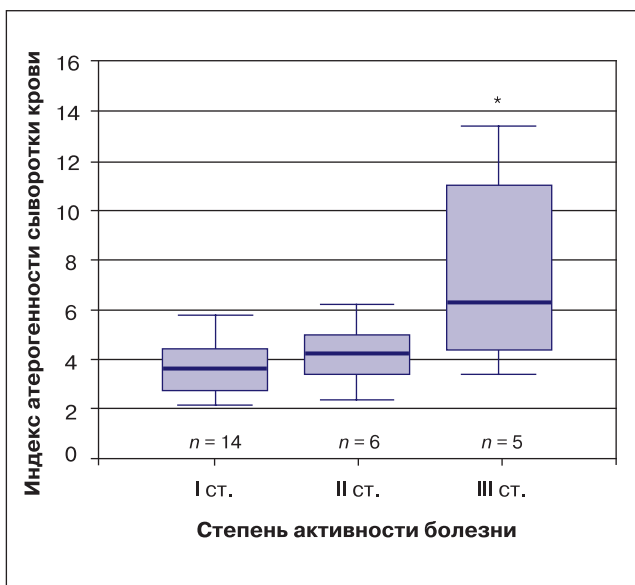
ним» и «поздним» юношеским анкилозирующим спондилоартритом также статистически не значимы. Сывороточная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности у больных спондилоартритом зависела от степени активности болезни, составив 0,9 (0,7; 1,3) ммоль/л при I, 0,8 (0,7; 0,9) — при II и 0,55 (0,38; 0,78) — при III степени активности болезни ($p = 0,029$; рис. 6). При исследовании зависимости уровня

холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови от различных показателей активности болезни была выявлена отрицательная связь умеренной силы с СОЭ ($r = -0,524$, $p = 0,002$) и с сывороточной концентрацией СРБ ($r = -0,654$, $p < 0,001$). Интересно, что в отличие от детей с суставным или системным вариантами юношеского артрита, у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилоартритом не выявлено взаимосвязи между концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови и числом активных суставов. Среднее значение индекса атерогенности при юношеском анкилозирующем спондилоартрите, вероятно, зависит от степени активности болезни. В обследованной нами группе детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом индекс атерогенности увеличивается с ростом активности болезни, составив 3,7 (2,8; 4,6), 4,3 (3,1; 5,3) и 6,3 (4,2; 11,6) у детей с минимальной, умеренной и высокой активностью болезни ($p = 0,054$). При сравнении групп детей с разной степенью активности выявлено достоверное различие значений индекса атерогенности между пациентами с минимальной и высокой активностью болезни ($p = 0,02$) (рис. 7). Индекс атерогенности сыворотки крови детей с умеренной активностью болезни не имел статистически значимого отличия от других групп. Была выявлена достоверная положительная связь умеренной силы индекса атерогенности с сывороточной концентрацией СРБ ($r = 0,601$, $p < 0,001$). Связь индекса атерогенности с СОЭ незначительно слабее, но также достоверна ($r = 0,553$, $p < 0,001$). Индекс атерогенности при юношеском анкилозирующем спондилоартрите, как и сывороточный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, не коррелирует с числом пораженных суставов.

Таким образом, в ходе исследования было подтверждено предположение, что при юношеском артрите уже в детском возрасте возможно формирование «атерогенного» сдвига липидного профиля. Действительно, концентрации основных показателей липидного обмена у детей, включенных в исследование, в большинстве случаев не выходили за рамки нормальных значений, однако соотношение между ними было изменено и индекс атерогенности превышал нормальное значение более чем у половины пациентов. Мы выявили достоверную связь сывороточного уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также значения индекса атерогенности с такими показателями активности болезни, как СОЭ, число активных суставов, концентрация СРБ в сыворотке крови. Для детей с высокой степенью активности болезни, большим числом активных суставов, с высоким сывороточным уровнем СРБ, повышенным значением СОЭ были характерны пониженная сывороточная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности, повышенное значение индекса атерогенности по сравнению с аналогичными показателями у детей с низкой активностью болезни и небольшим числом пораженных суставов.

В то же время мы выявили особенности обмена липидов, характерные для различных вариантов юношеского артрита. Несмотря на то, что при системном варианте болезни значение индекса атерогенности превышало нормальное более чем у половины обследованных детей, в этой группе не было выявлено достоверной взаимосвязи сывороточной концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности с показателями активности болезни. При суставном варианте болезни «атерогенный» сдвиг липидного профиля наблюдался более чем у 60% детей. При этом относительное число детей с высокой степенью активности болезни при суставном варианте юношеского артрита было

Рис. 7. Индекс атерогенности сыворотки крови детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом с разной степенью активности болезни



достоверно ниже, чем при системном варианте. В этой группе в отличие от детей с системным вариантом юношеского артрита уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке и индекс атерогенности достоверно коррелировали с числом активных суставов, значением СОЭ и сывороточной концентрацией СРБ. Для показателей липидного обмена детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом в целом были характерны те же изменения, что и для детей с суставным вариантом юношеского артрита, однако важной особенностью явилось отсутствие их взаимосвязи с числом активных суставов.

Таким образом, группой риска раннего атеросклеротического поражения сосудов, вероятно, являются дети с высокой степенью активности суставного варианта юношеского артрита, а также с юношеским анкилозирующим спондилоартритом. При системном варианте юношеского артрита кардиоваскулярные осложнения, возможно, развиваются по другому механизму. К сожалению, в рамках данного исследования не представилось возможности изучить влияние на липидный обмен различных схем иммуносупрессивной терапии, применяемых в ревматологии. Также, в связи с малочисленностью групп, нам не удалось сделать поправку на возраст. Изучение этих вопросов требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазов Е.И., Климов А.Н. Дислипотеинемии и ишемическая болезнь сердца. — М.: Медицина, 1980. — С. 312.
2. Borba E.F., Bonfa E. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies // *Lupus*. — 1997. — V. 6, № 6. — P. 533–539.
3. Borba E.F., Santos R.D., Bonfa E. et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 1994. — № 21. — P. 220–223.
4. Situnayake R.D., Kitagawa G. Dislipidemia and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — № 56. — P. 341–343.
5. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective // *Scand. J. Rheumatol.* — 1996. — № 25. — P. 191–193.
6. Dessein P.H., Joffe B.I., Stamwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2003. — № 30. — P. 1403–1405.
7. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2007. — V. 26, № 9. — P. 1495–1498.
8. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Filippatos T.D. et al. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* — 2006. — V. 33, № 5. — P. 921–923.
9. Rosenson R.S. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1993. — V. 22. — P. 933–940.
10. Lourida E.S., Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C. et al. Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2 // *Arthritis Res. Ther.* — 2007. — V. 9, № 1. — P. 19.
11. Dessein P.H., Joffe B.I., Stamwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2003. — № 30. — P. 1403–1405.
12. Serio B., Paolino S., Sulli A. et al. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2006. — № 1069. — P. 414–419.
13. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2007. — V. 26, № 9. — P. 1495–1498.
14. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Filippatos T.D. et al. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* — 2006. — V. 33, № 5. — P. 921–923.
15. van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66, № 2. — P. 184–188.
16. Shah P.K., Yano J., Reyes O. et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-1 (milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein c-deficient mice: potential implications for acute plaque stabilization // *Circulation*. — 2001. — № 103. — P. 3047–3050.
17. Remanley A.T., Thomas F., Stonik J.A. et al. Synthetic amphipathic peptides promote lipid efflux from cells by an ABCA1-dependent and an ABCA1-independent pathway // *J. Lipid. Res.* — 2003. — № 44. — P. 828–836.
18. Martinez L.O., Agerholm-Larsen B., Wang N. et al. Phosphorylation of a pest sequence in ABCA1 promotes calpain degradation and reversed by ApoA-1 // *J. Biol. Chem.* — 2003. — № 378. — P. 68–74.
19. Zhang Y., Zanotti I., Reilly M.P. et al. Overexpression of apolipoprotein A-1 promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo // *Circulation*. — 2003. — № 108. — P. 661–663.
20. Cockerill G.W., Rye K.A., Gamble J.R. et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — № 15. — P. 1987–1994.
21. Calabresi L., Franceschini G., Sirtori C.R. et al. Inhibition of VCAM-1 expression in endothelial cells by reconstituted high density lipoproteins // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — № 238. — P. 61–65.
22. Barter P.J., Baker P.W., Rye K.A. Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells [review] // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2002. — № 13. — P. 285–288.
23. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54, № 8. — P. 2541–2549.
24. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза // *РМЖ*. — 2005. — Т. 13, № 8. — С. 509–512.
25. Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley. Textbook of Pediatric Rheumatology, 5-th edition. — USA, 2006.