

УДК: 616.72 - 002.77 : 616.12 - 053.2 - 079.4

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ

Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Dolzarblik. Yuvenil artritli bolalarda yurak-qon tomir tizimi shikastlanishini erta aniqlash bemorlarning hayot sifati va davomiyligini yaxshilash nuqtai nazaridan dolzarbdir.

Tadqiqot maqsadi: yuvenil artritli bolalarda kasallikning klinik shakliga qarab yurak-qon tomir tizimi zararlanishining klinik- instrumental va funksional ko'rsatkichlarini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining kardiorevmatologiya bo'limiga 2021-yilning yanvar-dekabr oylarida yotqizilgan yuvenil artrit bilan kasallangan 159 nafar bemorning kasallik tarixi retrospektiv o'rganildi.

Natijalar va muhokama: yurak-qon- tomir tizimining klinik- instrumental va funksional ko'rsatkichlarini retrospektiv tahlil qilish ma'lumotlari shuni ko'rsattiki, yuvenil artrit klinik ko'rinishga qarab yurak-qon- tomir asoratlarining xavfi yuqori, bu kasallikning tizimli variantida 1,8 marta ko'p uchraydi. Yurak-qon- tomir asoratlarini erta aniqlash maqsadida tizimli yuvenil artrit bilan og'riq bolalarga qo'shimcha funksional va laborator tadqiqotlari o'tkazish kerak, jumladan kardiospetsifik markerlarni aniqlash bilan ExoKG tekshiruvi.

Kalit so'zlar: bolalar, yuvenil artrit, kardiovaskulyar asoratlar, yurak zararlanishi, funksional ko'rsatkichlar.

Ювенильный идиопатический артрит - это наиболее распространенное хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание в детском возрасте и одна из основных причин детской инвалидности [6,15,16].

Распространенность данного заболевания по всему миру колеблется за счёт этнической и иммунологической восприимчивости или воздействия окружающей среды. Количество регистрируемых случаев болезни может изменяться при использовании различных диагностических критериев, так например, при использовании критериев ACR указывает на более высокий уровень распространенности (45 на 100 000), чем при использовании критериев EULAR (12,8 на 100 000) или критериев ILAR 30 на 100 000). Распространенность данного заболевания в Узбекистане до сегодняшнего дня остается не изученной [2,4,17].

На сегодняшний день возможности его диагностики, лечения и реабилитации в мире находятся на

SUMMARY

Relevance. In children with juvenile arthritis, early detection of cardiovascular lesions is relevant in terms of improving the quality and length of life of patients.

The aim of the study: analyzing clinical-instrumental and functional indices of cardiovascular system in children with juvenile arthritis depending on the clinical form of the disease.

Materials and methods. A retrospective study of 159 case histories of patients with juvenile arthritis hospitalized from January to December 2021 in the cardio-rheumatology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics was conducted.

Results and discussion: the data of retrospective analysis of clinical-instrumental and functional indices of cardiovascular system in children with juvenile arthritis depending on the clinical form of the disease indicate a high risk of cardiovascular complications in children with juvenile arthritis, which is 1.8 times more frequent in the systemic variant of the disease. For the purpose of early detection of cardiovascular complications, children with JAWSO should undergo additional functional and laboratory studies, including echoCG with determination of cardiac-specific markers.

Keywords: children, juvenile arthritis, cardiovascular complications, cardiac lesions, functional indicators

достаточно высоком уровне. Однако вопрос борьбы с отдаленными внесуставными последствиями остается пока открытым, а первое место в структуре летальности у пациентов с ревматическими заболеваниями занимают поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [16]. Развитие сосудистой патологии при ЮА связано с накоплением традиционных факторов кардиоваскулярного риска, хроническим воспалением, аутоиммунными нарушениями, составляющими основу патогенеза этих заболеваний [10,12,18].

При РА эндотелиальная дисфункция выявляется на любой стадии заболевания и не зависит от активности воспалительного процесса, концентрации СРБ и наличия кардиоваскулярных факторов риска [11]. О роли воспаления в развитии дисфункции эндотелия свидетельствуют данные ряда авторов о нормализации этого показателя на фоне лечения моноклональными антителами к ФНО- α . Повреждающее действие на сердца оказывают не только цитокины IL-1, IL-6

и TNF- α , но и препараты, применяемые для лечения заболевания [9,10,14,18]. Ряд медикаментозных препаратов, применяемых при РА, потенциально может оказывать повреждающее действие на сосудистую стенку, способствовать повышению артериального давления, активировать свертывание крови [1,8].

По данным авторов, у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается достоверное снижение эластичности мелких и крупных сосудов и увеличение системной сосудистой резистентности [13,16].

У детей с ювенильным артритом проблема кардиоваскулярных осложнений практически не изучена. Системный вариант ювенильного РА, длительное течение других вариантов юношеского артрита с высокой активностью, стойкое повышение сывороточной концентрации СРБ, значения СОЭ, многолетнее лечение глюкокортикоидами для перорального приема, отсутствие адекватной иммуносупрессивной терапии, а также отягощенная наследственность, избыточная масса тела, нарушение обмена липидов, глюкозы и инсулина, артериальная гипертензия могут быть факторами риска раннего развития кардиоваскулярной патологии у детей с ювенильным артритом [10, 13].

На основании вышеуказанного, раннее выявле-

ние таких поражений ССС у детей с ЮА является актуальным для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Цель исследования: проведение анализа клиничко-инструментальных и функциональных показателей ССС у детей с ЮА в зависимости от клинической формы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование были включены 159 больных с ЮА, госпитализированных с января по декабрь 2021 года в кардиоревматологическое отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Возраст обследованных детей варьировал от 2 до 17 лет и в среднем составил $9,78 \pm 0,30$ лет.

С целью анализа клиничко-инструментальных и функциональных особенностей поражения ССС у детей с ЮА в зависимости от клинической формы заболевания больные были разделены на 2 группы (рис.1):

1 группа (основная) - 61 (38,4%) детей с ЮАсСН;

2 группа (сравнения) – 98 (61,6%) детей с суставным вариантом.

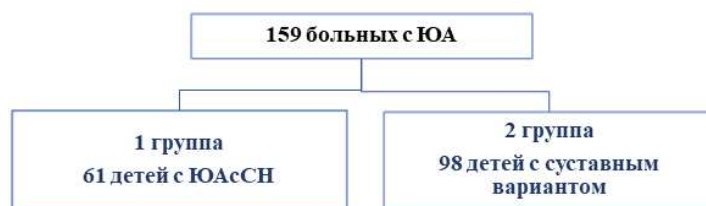


Рис. 1. Группы обследованных больных с ЮА с целью выявления клинических особенностей поражения ССС у детей.

Анализируя данные общего клинического осмотра по органам и системам, обязательно оценивали наличие признаков характерных для поражения органов ССС.

Из лабораторных методов диагностики изучали: показатели клинического анализа крови, данные биохимических анализов, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор.

Также проводился анализ данных функциональных (ЭКГ, ЭхоКГ) и инструментальных методов исследования (рентгенограмм грудной клетки, УЗИ внутренних органов и суставов).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Для количественных показателей рассчитывалась средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ изучения истории болезни показал что, дебют заболевания отмечен в возрасте детей от 1 года до 13 лет, при этом у большинства пациентов (20,1%) заболевание манифестировало в дошкольном возрасте (до 5 лет).

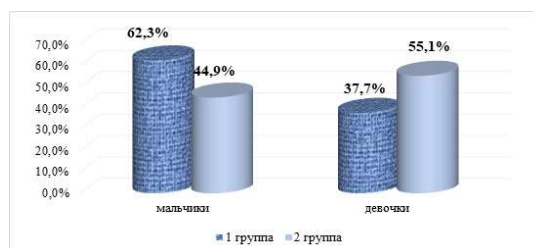


Рис. 2. Распределение детей по полу (%).

В ходе анализа были выявлены значительные гендерные различия, которая свидетельствовала, что

в 1-группе больных преобладали мальчики (62,3%), тогда как во 2-группе - девочки (55,1%) (рис.2).

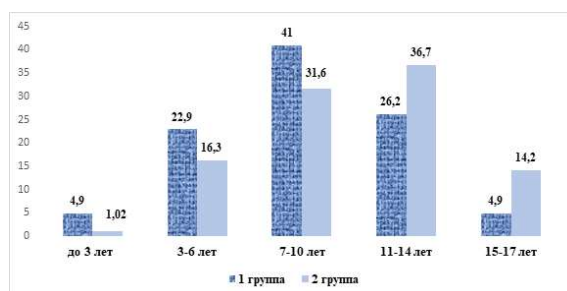


Рис. 3. Распределение детей по возрасту (%).

Распределение больных с ЮА в зависимости от возраста показало, что среди детей 1 группы наибольшим было количество детей в возрасте от 7 до 10 лет (41%), тогда как среди детей 2 группы - дети подросткового возраста (36,7%). В сравниваемых группах дети старшего школьного (11-14 лет) и юношеского возраста (15-17 лет) преобладали во

2-группе больных. Количество детей дошкольного и младшего школьного возрастов значительно преобладало в 1-группе ($p < 0,01$). Дети раннего возраста встречались практически с одинаковой частотой независимо от варианта заболевания (4,9% и 1,02%) (рис.3).

Таблица 1

Длительность заболевания в зависимости от клинической формы заболевания

Показатель	Группа 1 n=61	Группа 2 n=98	p
Длительность заболевания, месяцы	44,3±4,4	36,9±3,1	<0,001

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп.

Анализ продолжительности заболевания указал, что длительность ЮА у детей 1-группы в среднем

составил 44,3±4,4 месяцев, что 1,2 раза длительнее показателя детей 2-группы (36,9±3,14 мес.) (таб.1).

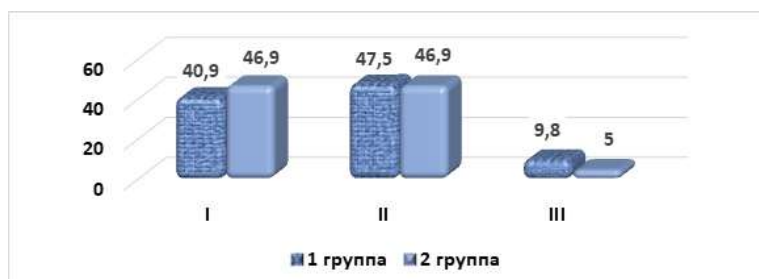


Рис. 4. Сравнительный анализ степени активности заболевания у детей (%).

Сравнительный анализ степени активности заболевания представлен на рис.4. Как видно из рисунка, независимо от варианта заболевания в обеих группах с незначительной разницей чаще регистрировались I- и II степени активности. Активность III степени была выявлена у 4,1 % пациентов 2-группы и у 9,8% 1-группы ($p < 0,001$).

По результатам анализа данных объективного осмотра, лабораторных, инструментальных и функциональных исследований больных с ЮАСН, представленных в историях болезни, частота сердечно-сосудистых осложнений составляет 52,5%. Изучение историй болезней показало, что основными клиническими признаками поражения сердца явились наличие таких физикальных данных, как слабость, одышка, цианоз, изменения артериального давления

и пульса, расширение относительных границ сердца, приглушение тонов сердца. При аускультации сердца у детей 1- и 2-группы выслушивались систолические шумы (98,4% и 98,98% соответственно). У 40,9% детей 1-группы тоны сердца были приглушены, у детей 2-группы этот показатель составил 66,3%.

По результатам анализа ЭКГ показателей у детей выявлены нарушения ритма в виде синусовой тахикардии 16,4% у детей 1-группы, что в 2 раза чаще, чем у детей 2-группы (8,1%), Синусовой брадикардии незначительно преобладала среди детей 2 группы относительно группы сравнения (5,1% против 4,9% соответственно) Такие изменения как синусовая аритмия, признаки гипертрофии правых отделов сердца были характерны только для детей 1 группы ($p < 0,001$). Частота нарушений проводимости в виде

блокады правой ножки пучка Гисса была зарегистрирована среди детей обеих групп (4,9% и 3,06% соответственно). Такие признаки ремоделирования сердца как гипертрофия левого желудочка встречалась у 4,9% детей 1-группы и у 5,1% детей 2-группы, а ме-

таболические изменения миокарда - только у детей 2-группы (2,04%) (таб.2). У пациентов с суставным вариантом ЮА в целом изменения были наименьшими по сравнению с пациентами с системным вариантом ЮА.

Таблица 2

Частота ЭКГ изменений в зависимости от клинической формы заболевания, %

Показатели ЭКГ	Группа 1 n=61	Группа 2 n=98
Синусовая тахикардия	16,4±4,7	8,1±2,7*
Синусовая брадикардия	4,9±2,8	5,1±2,2*
Синусовая аритмия	3,3±2,3*	-
Синдром ранней реполяризации желудочков	1,6±1,6	3,06±1,74*
Блокада правой ножки пучка Гисса	4,9±2,8	3,06±1,74*
Нарушение фазы реполяризации	-	2,04±1,4*
Метаболические изменения миокарда	-	2,04±1,4*
Гипертрофия правого желудочка	4,9±2,8*	-
Гипертрофия левого желудочка	4,9±2,8	5,1±2,2*
Перегрузка левого желудочка	4,9±2,8	3,06±1,74*

Примечание: Р – достоверность различий показателей сравниваемых групп (p<0,001).

На рентгенограмме грудной клетки у 9,8% детей с ЮАсСН выявилась кардиомегалия, тогда как при

суставном варианте только у одного (1,02%) пациента (рис.5).

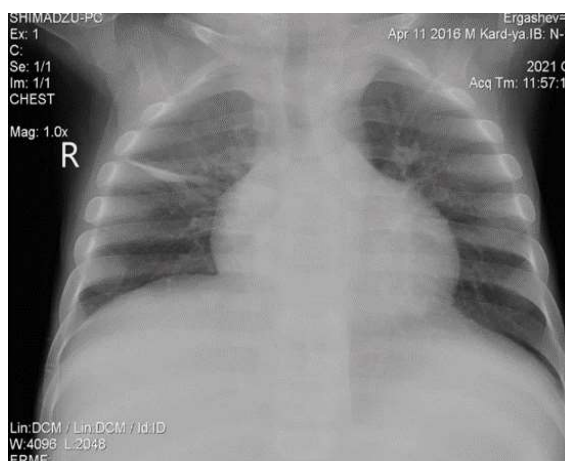


Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки больного с ЮАсСН в прямой проекции. Признаки кардиомегалии, застойных явлений в легких.

Несмотря на наличие физикальных и некоторых функциональных изменений со стороны органов ССС ЭхоКГ исследования и/или их заключения в историях болезни отсутствовали, что указывает на недооценку значимости данной проблемы. По данным авторов, такая недостаточная оценка и отсутствие профилактики ССО может отрицательно отразиться на состоянии больных [6,14]. Исследование геометрии и функции сердца при ювенильных артритах имеет не только научное, но и огромное практическое значение. Ретроспективные исследования доказали, что асимптоматическое увеличение, гипертрофия стенок и дисфункция левого желудочка сердца являются факторами риска развития застойной сердечной недостаточности [7,12,14]. Пациенты с поражением миокарда должны быть отнесены в группу риска, они

нуждаются в тщательном наблюдении и, возможно, назначении дополнительного лечения помимо терапии основного заболевания. Для того, чтобы выявить патологические отклонения и оценить эхокардиографические показатели конкретного пациента, необходимы четкие диагностические критерии.

Изучение ретроспективных данных показало, что на фоне основного заболевания среди пациентов 1-группы отмечались такие кардиоваскулярные осложнения, как недостаточность трикуспидального клапана (1,6%), кардит (24,5%) и хроническая сердечная недостаточность (1,6%), что указывает на повреждение миокарда. У детей 2-группы такие осложнения, как кардит и хроническая сердечная недостаточность не регистрировались (таб. 3).

Таблица 3

Частота осложнений основного заболевания у детей в зависимости от формы заболевания

Осложнения	Группа 1 n=61	Группа 2 n=98
Анемия	26,2±5,6%*	16,3±3,7%
Хроническая сердечная недостаточность	1,6±1,6%*	-
Кушингоидный синдром	1,6±1,6%*	2,04±1,4%
Недостаточность трикуспидального клапана	1,6±1,6%	1,02±1,02%
Кардит	24,5±6,9%*	-

Примечание: * - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп (p<0,001)

Одним из чувствительных стандартных иммунологических маркеров ЮА являются РФ, который недостаточно специфичный показатель, так как может обнаруживаться и при других заболеваниях [2,3]. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ, выявление которого в высоких титрах служит для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и развития внесуставных проявлений при

ЮА. Изучение данного показателя у обследованных детей 1 группы показал наличие только серонегативных по РФ вариантов данного заболевания (в норме 14 МЕ/мл). При этом его средние значения составили 7,21±0,61МЕ/мл. А во второй группе 4% детей были серопозитивными по РФ, который доказывает отрицательный результат при системной форме заболевания.

Таблица 4

Показатели С-реактивного белка и ЛДГ у детей с ЮА в зависимости от варианта заболевания

Показатель	1 группа n=61	2 группа n=98	P
С-реактивный белок (до 5 мг/л)	25,31±5,04	23,18±3,55	<0,05
ЛДГ (250 Ед/л)	445,84±78,86	368,96±19,43	<0,05

Примечание: P – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами.

По современным представлениям, даже незначительное повышение концентрации СРБ является независимым проспективным фактором риска кардиоваскулярных осложнений [1,5,6,8]. Поэтому данный показатель может служить для стратификации больных ЮА по степени кардиоваскулярного риска. Как видно из таблицы 3, уровень С-реактивного белка у детей обеих групп значительно превышал референсные значения. Следует отметить, что средний показатель СРБ у детей 1 группы превышал допустимые значения в 5,2 раза, а у детей 2 группы- в 4,6 раза (таб.4).

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – цинксодержащий внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. ЛДГ наиболее активна в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах. При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, концентрация ЛДГ в крови повышается. В связи с этим она является важным маркером тканевой деструкции. Несмотря на то, что увеличение количества фермента не указывает на какую-то определённую болезнь, его определение в комплексе с другими лабораторными анализами помогает в диагностике многих заболеваний [13].

Исследование уровня данного фермента у обследованных показал его высокие значения у 88% детей 1 группы. При этом его среднее значение со-

ставляло 445,84±78,86 Ед/л, что превышает верхнюю границу нормы в 1,7 раза. Во 2-группе его значения также были достоверно высокими (368,96±19,43) по сравнению со значениями нормы, но достоверно низкими относительно показателей 1-группы (таб.3). Полученные данные свидетельствуют о том, что ЮАсСН сопровождается значительным повреждением тканей и разрушением клеток в результате чего повышается концентрация ЛДГ в крови.

ВЫВОДЫ

1. Данные ретроспективного анализа клинико-инструментальных и функциональных показателей ССС у детей с ЮА в зависимости от клинической формы заболевания свидетельствуют о высоком риске развития кардиоваскулярных осложнений у детей с ЮА, которая 1,8 раз чаще встречается при системном варианте заболевания.

2. С целью раннего выявления кардиоваскулярных осложнений детям с ЮАсСН следует определять кардиоспецифические маркеры и проводить функциональные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Маколкин ВИ, Шостак НА, Чичасова НВ. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на разных этапах терапии лефлуномидом. Тер. архив. 2004;(5):28–32.

2. Детская кардиология и ревматология: практ. рук. / под общ. ред. Л. М. Беляевой. – М., 2011.
 3. Диагностика и лечение отдельных форм ревматических заболеваний с позиции доказательной медицины. – Учебно-методическое пособие. – С.К.Аджигайтканова. – М., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2013. – 52 с.
 4. Игишева Л.Н., Притчина С.С. Системный вариант ювенильного артрита: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. *Мать и дитя в Кузбассе.* №3(66) 2016.,
 5. Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии // *Вестн. РАМН.* 2003;(7):6-10.
 6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований // *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):230-237. DOI:http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-230-237
 7. Сугак АБ, Алексеева ЕИ, Дворяковский ИВ. Характеристика поражения миокарда у детей с ювенильными артритами по данным эхокардиографии. *Российский кардиологический журнал* 2010;81(1):24-29.
 8. Узунова АН. Клинико-лабораторные особенности ювенильного ревматоидного артрита у детей города Челябинска / АН. Узунова, АВ. Аксенов // *Российский медицинский журнал.* 2012;(6):21-23.
 9. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Роль цитокиновой сети в регуляции воспаления при различных вариантах ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология.* 2009;(3):74-89.
 10. Adlan AM. Cardiovascular autonomic regulation, inflammation and pain in rheumatoid arthritis 2017; (208):137–145. doi: 10.1016/j.autneu.2017.09.003.
 11. Drazner MH, Rame JE, Marino EK. et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*2004;(43):2207-2215. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.064
 12. Elizabeth J. Coulson, Wan-Fai Ng, Iain Goff, Helen E. Foster, Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology,* 2013;52(7):1163–1171. DOI: 10.1093/rheumatology/ket106
 13. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Rheumatology.*2009;48:11-22. DOI: 10.1093/rheumatology/ken395
 14. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // *Ann. Rheum. Dis.*2010;(2):325-331. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
 15. Ross EPetty, Ronald MLaxer, Carol BLindsley, Lucy R. Wedderburn. / 2016. Elsevier/ *Pediatric rheumatology.*
 16. Sağ E, Uzunoğlu B, Bal F. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A single center experience. *Turkish Journal of Pediatrics* 2019;61:852-858. DOI: 10.24953/turkjp.2019.06.005
 17. Sukharomana M, Udomittipong K, Ruangchira-Urai R, Charuvanij S. Asian Pac J. Nonspecific interstitial pneumonia in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis responded to tocilizumab treatment // *Allergy Immunol.* 2022 Jun;40(2):172-176. doi: 10.12932/AP-050819-0616.
 18. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.*2004;63:952-955. DOI: 10.1136/ard.2003.018101
-