

УДК:616.72-002.77:616.12-008-06-053.2:612.017.1:577.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Tadqiqot maqsadi: tizimli boshlangan yuvenil artritli bolalarda yurak qon –tomir asoratlarining immunologic va biokimyoviy xususiyatlarini aniqlash.

Material va metodlar: Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining kardiorevmatologiya bo'limiga yotqizilgan tizimli boshlamuvchi yuvenil artritli 38 nafar bolalar tadqiqotga jalb qilindi.

Natijalar. Maqolada tizimli boshlangan yuvenil artrit bilan og'rigan 38 nafar bolalarda yurak va qon-tomir shikastlanishining biokimyoviy va immunologic xususiyatlarini o'rganish natijalari keltirilgan bo'lib, unda yurak va qon- tomir shikastlanishining xususiyatlari kasallikning rivojlanish vaqtiga, tizimli yallig'lanish jarayonining faolligiga va yurakning funktsional faoliyatining buzilishi, kardiospesifik markerlar oshishi, tomir endothelial o'sish omilining (VEGF) haddan tashqari ko'payishi bilan tavsiflanadi, bu esa o'z navbatida tizimli boshlangan yuvenil artritda yurak qon- tomir asoratlari xavfi darajasini oldindan belgilab beradi.

Kalit so'zlar: bolalar, tizimli boshlangan yuvenil artrit, qon-tomir endothelial o'sish omili, kardiospesifik markyorlar.

Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом (ЮАсСН) у детей является уникальным в своем роде вариантом ЮА, отличающимся своими разнообразными формами течения и исходами. Это заболевание приводит к выраженному ухудшению качества жизни пациентов, высокому уровню инвалидизации [1,2,3,4,5,6].

Тяжесть процесса при ЮАсСН обусловлена вовлечением в патологический процесс не только суставов, но и многих внутренних органов и систем, в том числе и органов сердечно-сосудистой системы. [7,8,9,10,11].

У больных с ЮАсСН, вследствие, бессимптомного либо малосимптомного течения кардиоваскулярных поражений, их диагностика затруднена и в основном они выявляются при инструментальных обследова-

SUMMARY

The aim of the study: to reveal immunological and biochemical features of cardiovascular complications in children with juvenile arthritis with systemic onset.

Materials and methods: 38 children with juvenile arthritis with systemic onset who were hospitalized in the Cardio-Rheumatology Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics were included in the study.

Results. The article presents the results of the study of biochemical and immunological features of cardiac and vascular lesions in children with juvenile arthritis with systemic onset, where it was revealed that the features of cardiac and vascular lesions depend on the timing of disease manifestation, activity of systemic inflammatory process and are characterized by impaired functional activity of the heart, increased cardiac-specific markers, overexpression of vascular endothelial growth factor - VEGF, which predetermine the degree of risk of cardiovascular complications in juvenile arthritis with systemic onset.

Keywords: children, juvenile arthritis with systemic onset, vascular endothelial growth factor., cardiospecific markers.

ниях (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии грудной клетки) [14].

Важнейшее значение в патогенезе ювенильного артрита с системным началом (ЮАсСН) придается специфичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда, а также медиаторам воспаления - иммунологическим маркерам (цитокинам). Именно они вызывают спектр разнообразных полиорганных экстраартикулярных клинических проявлений, связанное с иммуновоспалительным повреждением внутренних органов. Одним из них является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF; англ. Vascular endothelial growth factor), который является гетеродимерным гликопротеиновым ростовым фактором, индуцируемым различными факторами роста и цитокинами, включая, фактор некроза опухоли и

IL-1 β . VEGF служит частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. [16].

Повреждающее действие на сердце оказывают не только цитокины, но и препараты, применяемые для лечения заболевания. Под влиянием кортикостероидных препаратов отмечаются повышение артериального давления, изменение уровня сахара в крови, увеличение веса пациента, а также кардиотоксическое действие нестероидных противовоспалительных препаратов [17,18,19,20].

На основании вышеизложенного, изучение клинико-иммунологических особенностей кардиоваскулярных осложнений у детей с ЮАсСН является актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить иммунологические и биохимические особенности кардиоваскулярных осложнений у детей с ювенильными артритом с системным началом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 38 детей с ювенильными артритом с системным началом, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиоревматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Возраст детей колебался от 2 до 18 лет, и в среднем составил $8,5 \pm 7,1$ лет. Всем больным проводились клинико-anamnesticheskie, функциональные, инструментальные и лабораторные методы исследования. Определение иммунологического маркера – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и кардиоспецифических маркеров (КФК-MB и NT-proBNP) проводились в лаборатории «Аутоиммунных состоя-

ний» Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан.

Диагноз ставился на основании жалоб, данных анамнеза (акушерский анамнез матери, анамнез жизни и заболевания ребенка, перенесенные заболевания, характер течения и продолжительность заболевания), клинико-функциональных (ЭКГ, ЭхоКГ), лабораторных (общий гематологический анализ, биохимический анализ крови с определением общего белка, альбумина, глюкозы, общего билирубин и его фракций, мочевины, креатинина, АлТ, АсТ, ЛДГ, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антистрептолизина-О, кальция, натрия, калия) и инструментальных (рентгенография суставов и внутренних органов, ультразвуковое исследование внутренних органов, мультиспиральная компьютерная томограмма) методов обследования согласно критериев ILAR Edmonton (2001 г.). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ для IBM PC «Statistica 7,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, ЮАсСН может дебютировать в любом возрасте, но чаще возникает до полового созревания, что было подтверждено полученными результатами наших исследований. Изучение сроков начала заболевания показало, что самый ранний возраст начала болезни отмечался в 1 году жизни, а самый поздний возраст – в 13 лет. В среднем начало заболевания отмечалось в $5,4 \pm 3,2$ года. У 29,9% больных ЮАсСН манифестировал у детей в возрасте до 5 лет (рис. 1). Ранее начало заболевания свидетельствует о большем количестве системных воспалительных процессов и более неблагоприятном исходе, чем у детей с более поздним началом заболевания.

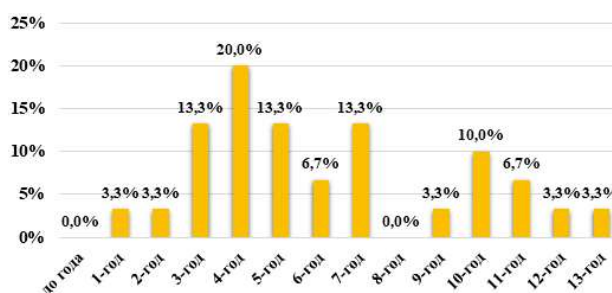


Рис. 1. Сроки манифестации ЮАсСН у детей.

Основными клиническими проявлениями заболевания у обследованных детей явились лихорадка $39-40^{\circ}\text{C}$, пик которой приходился на дневное время, транзиторная пятнисто-папулезная сыпь и артрит. Среди других симптомов у всех больных отмечались артралгии и генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и серозиты.

Изучение лабораторных показателей свидетельствовало о том, что у детей ЮАсСН протекал с крайне высокой степенью лабораторной активности в виде лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения уровня трансаминаз, прогрессирующей анемии, значительно ускоренного СОЭ, высокого уровня СРБ.

Анализ лабораторных данных во время острой фазы болезни показал наличие различной степени тяжести анемии у 83,3% больных, увеличение количества лейкоцитов – у 76,7% больных. Наиболее выраженными были повышение СОЭ у 86,7% больных, что совпадало с исследованиями Н. Maradit Kremers et al., в котором убедительно доказано, что тяжелый системный воспалительный процесс (стойкое повышение СОЭ выше 60 мм/ч, ревматоидный васкулит, ревматоидное поражение легких или пневмонит) ассоциируется с существенным повышением риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы [26].

По данным клинико-инструментальных исследований, среди обследованных нами больных основными клиническими признаками кардиоваскулярных поражений было наличие различной степени выраженности признаков сердечно-сосудистой недостаточности, ремоделирования миокарда, а также нарушений ритма и проводимости.

У детей с ЮАсСН наблюдались следующие клинические признаки сердечной недостаточности: боль за грудной клеткой, слабость, побледнение кожных покровов, одышка, нарушения ритма сердца в виде тахикардии и аритмии а также увеличение печени (таб. 1).

Таблица 1

Частота клинических признаков наличия сердечной недостаточности

Признак	Частота выявления, n (%)
Боль за грудной клеткой	7(23,3)
Слабость	28(93,3)
Побледнение кожных покровов	8(26,7)
Одышка	2(6,7)
Нарушения ритма сердца в виде тахикардии и аритмии	20(66,7)
Увеличение печени	10(33,3)

При исследовании органов грудной клетки детей увеличение размеров сердца было выявлено преимущественно за счет левых отделов у 20,0% детей ($p \leq 0,01$).

По результатам ЭКГ исследований у детей были выявлены следующие изменения: признаки перегрузки и гипертрофии ПЖ (10%), гипертрофия ЛЖ (6,6%), перегрузка обеих желудочков (6,6%) и нарушение фазы реполяризации (6,6%). При анализе частоты нарушений ритма и проводимости по данным

ЭКГ частота синусовой аритмии составила 6,7%, синусовой тахикардии - 16,6%, брадикардии - 13,3% и блокады правой ножки пучка Гисса - 13,3% случаев.

По результатам ЭХО-КГ исследований у детей были выявлены следующие изменения: недостаточность митрального клапана 1 степени, недостаточность трикуспидального клапана 1 степени, дополнительная хорда в полости левого желудочка и стеноз легочной артерии (таб. 2).

Таблица 2

Данные ЭХО-КГ больных ЮАсСН

Признак	Частота выявления, n (%)
Недостаточность митрального клапана 1 степени	3(10)
Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени	4(13,3)
Дополнительная хорда в полости левого желудочка	9(30)
Стеноз легочной артерии	1(3,3)

По данным исследований, повреждение миокарда сопровождается систолической и диастолической дисфункцией, снижением фракции выброса, расширением полостей сердца и гипокинезией задней стенки левого желудочка, что приводит к относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов [15].

Креатинкиназа МВ - внутриклеточный фермент, который является специфичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда. Изучение содержания КФК-МВ у детей с ЮАсСН показал, что его средние значения ($6,8 \pm 0,5$ ng/ml) были достоверно выше по сравнению с нормой (таб. 3). Подобные изменения были выявлены у половины обследованных (50%) (рис. 2).

Определение мозгового натрийуретического

пептида (NT-proBNP) дает возможность ранней диагностики сердечной недостаточности на основании оценки функционального состояния сократительного потенциала сердечной мышцы. Высокие показатели NT-proBNP в плазме свидетельствуют о дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности.

При изучении содержания NT-proBNP в плазме крови было выявлено, что у детей с ЮАсСН его значения колебались от 81,6 pg/ml до 292,3 pg/ml и в среднем составили $145,5 \pm 13,7$ pg/ml, что превышает максимальные допустимые значения в нормы в 1,2 раза (таб. 1). При этом количество больных с повышенными значениями NT-proBNP составили 76,3% (рис. 2).

Таблица 3

Показатели КФК-МВ и NTproBNP у детей с ЮАсСН

Показатели	Значения при ЮАсСН	норма
КФК-МВ (ng/ml)	$6,8 \pm 0,5^*$	$<5,2$
NTproBNP (pg/ml)	$145,5 \pm 13,7^*$	0-125

Примечание: * - достоверность показателей относительно нормы.

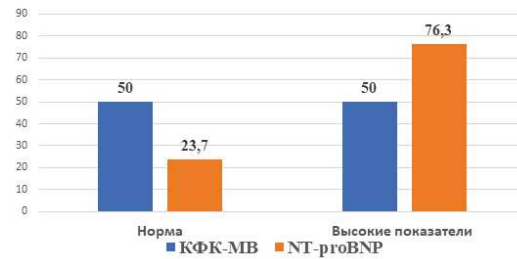


Рис. 2. Количество больных с нормальными и повышенными показателями КФК-МВ и NT-proBNP.

Изучение уровня VEGF у детей с ЮАсСН показало, что его среднее значение составило $236,13 \pm 20,7$ пг/мл, что превышает допустимые значения нормы (норма до 211,65 пг/мл) в 1,1 раза (таб. 4)

Таблица 4

Показатель фактора роста эндотелия сосудов у детей с ювенильным артритом с системным началом

Показатель	ЮАсСН	Допустимые значения	p
VEGF, pg/ml	$236,13 \pm 20,7$	до 211,65	$p \leq 0,001$
ИЛ-18, pg/ml	$239,5 \pm 12,4$	103-146	$p \leq 0,001$

Высокие показатели VEGF были выявлены у 33,3% детей с ЮАсСН. У 13,3% больных показатели VEGF превышали в 3,7-6 раза его референтные значения ($p \leq 0,001$). У 20% больных уровни VEGF в 1,1-1,3 раза превышали нормальные значения ($p \leq 0,05$)

(рис. 3).

Уровень ИЛ-18 также был достоверно высоким у детей с ЮАсСН ($239,5 \pm 12,4$ пг/мл), относительно референсных значений.



Рис. 3. Количество больных с ЮАсСН с повышенными показателями (%).

Избыточная экспрессия VEGF может вызвать сосудистые заболевания тех или иных частей тела. Усиление новообразования сосудов (ангиогенез), возникающее вследствие действия на ткани цитокинов, также увеличивает деструкцию хряща. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что у детей при наличии кардиоваскулярных поражений отмечается повышение VEGF. Кроме этого, некоторые созданные в последние годы лекарственные препараты (генно-инженерные биологические препараты) способны, ингибируя VEGF, контролировать или замедлять течение таких заболеваний.

ВЫВОД

Клинико-иммунологические особенности поражений сердца и сосудов у детей с ЮАсСН зависят от сроков манифестации заболевания, активности системного воспалительного процесса и характеризуются нарушением функциональной деятельности сердца, повышением кардиоспецифических маркеров, избыточной экспрессией фактора роста эндотелия сосудов - VEGF, которые определяют степень риска сердечно-сосудистых осложнений при

данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедова, Д. И., Ахмедова, Н. Р., Арипов, А. Н., & Маткаримова, А. А. (2019). Биохимические маркеры поражения миокарда у детей с кардиомиопатиями. Клиническая лабораторная диагностика, 64(6), 337-341.
- Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита // Доктор.РУ.2021; 20(3):70-72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72.
- Алексеева Е.И., Ломакина О.Л. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. – 2017.– Том 16. – №1.– С.18-19.
- Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переклечения // Вопросы современной педиатрии.

- 2014. – Т. 13. – № 1 – С. 33–50.
5. Волосовец О.П. Состояние оказания медицинской помощи детям с кардиоревматологической патологией // *Здоровье ребенка*. – 2015. – № 5(65). – С. 125–135.
 6. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Кусаев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):107–112.
 7. Крылов М.Ю., Федоров Е.С., Салугина С.О. Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена SAA1 с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):23–28.
 8. Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. – *РМЖ*. – 2000. – Т. 6. – С. 302–306.
 9. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. – М.: ПедиатрЪ; 2016. – С.144
 10. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. – М.: ПедиатрЪ; 2016. – С.144.
 11. Руководство по детской ревматологии / Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.720.
 12. Руководство по детской ревматологии / Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 720.
 13. Салугина С.О. Эволюция системного ювенильного артрита при длительном наблюдении. *Научно-практич ревматол* 2012; 50(6): 88–93.
 14. Степанова А.А. Патология почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. *Нефрология*. – 2013. – Т.17. – №3. – С.33–45.
 15. Adlan A.M. Cardiovascular autonomic regulation, inflammation and pain in rheumatoid arthritis / A.M. Adlan, J.J. Veldhuijzen van Zanten // *Auton. Neurosci.* – 2017. – № 208. – P.137–145.
 16. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. (2011) Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 157–167.
 17. Brennan F.M, McInnes J.I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* – 2008. Nov; 118: 3537–3545.
 18. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
 19. Derganova O, Martinez-Gamboa L, Egerer K, Bang H, Fredenhagen G, Roggenbuck D, et al. Selected cyclic citrullinated peptides derived from the sequence of mutated and citrullinated vimentin (MCV) are targeted by different antibodies subclasses in patients with rheumatoid arthritis in Russian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5):622–629.
 20. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J. Rheumatol*. 2007; 34 (5): 1146–1150.
 21. Frey N., Grange S., Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin.Pharmacol*. 2010; 50 (7): 754–766.
 22. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):921–930.
 23. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: An open label study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 245–247.
 24. MaraditKremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis. A population-based controlled study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 722–732.
 25. Szmitko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part II // *Circulation*. – 2003. – № 108. – P. 2041–2048.
 26. T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander et al., “Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 107, no. 3, pp. 499–511, 2003.
-