

УДК 616.12-053.2:616.72-002-073.97

**О.А. Ошлянська, А.Г. Арцимович**

## Особенности stanu сердечно-сосудистой системы у больных на ювенильные идиопатические артриты

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 53-60. doi 10.15574/SP.2020.108.53

**For citation:** Oshlianska OA, Artsymovych AG. (2020). Peculiarities of the state of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(108): 53-60. doi 10.15574/SP.2020.108.53

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) є найпоширенішим дитячим ревматичним хронічним захворюванням. На сьогодні можливості його діагностики, лікування та реабілітації у світі на досить високому рівні. Проте питання боротьби з віддаленими позасуглобовими наслідками залишається наразі відкритим, а перше місце в структурі летальності серед пацієнтів із ревматичними захворюваннями посідають ураження серцево-судинної системи (ССС). Таким чином, раннє виявлення таких уражень на доклінічному етапі є актуальним для підвищення якості та тривалості життя пацієнтів.

**Мета** — дослідити зміни з боку ССС у хворих на ЮИА залежно від його фенотипу.

**Матеріали та методи.** Проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 85 пацієнтів віком від 2 до 17 років, які перебували на лікуванні у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» з діагнозом ЮИА, відповідно до національного протоколу ведення хворих з ЮИА. Виконано статистичну обробку даних цих обстежень.

**Результати.** Надано порівняльну характеристику субваріантів ювенильного ідиопатичного артриту в популяції обстежених пацієнтів. Не виявлено кореляції змін на 12-канальній електрокардіограмі (ЕКГ) із показниками лабораторної та клінічної активності захворювання. Встановлені зміни на ЕКГ носять, за деякими винятками, неспецифічний характер і не можуть бути використані як предиктор розвитку вторинних процесів унаслідок системного запалення.

**Висновки.** Методи інструментальної, лабораторної та клінічної оцінки, що рутинно застосовуються під час обстеження хворих на ЮИА, не дають змоги повною мірою оцінити потенційну схильність пацієнта до розвитку загрозливих уражень ССС незалежно від субваріанта захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, ювенильний ідиопатичний артрит, електрокардіографія, ураження серцево-судинної системи.

### Peculiarities of the state of the cardiovascular system in patients with juvenile idiopathic arthritis

**O.A. Oshlianska, A.G. Artsymovych**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common childhood rheumatic chronic disease. Today, the possibilities of its diagnosis, treatment and rehabilitation in the world are at a fairly high level. However, the issue of combating long-term extra-articular consequences is still open, and the first place in the structure of mortality in patients with rheumatic diseases belongs to the lesions of the cardiovascular system (CVS). Thus, the early detection of such lesions at the preclinical stage is relevant for improving the quality and longevity of patients.

**Purpose** — to study changes in the CVS in patients with JIA depending on its phenotype.

**Materials and methods.** Clinical, laboratory and instrumental examination of patients who were treated at the State Institution «IPOG named after academician OM Lukyanova of the NAMS of Ukraine» was performed. Statistical processing of data from medical records of these patients was made.

**Results.** A comparative characteristic of the subvariants of JIA in the population of the examined patients is provided. There was a lack of correlation of changes in the 12-channel ECG with indicators of laboratory and clinical activity of the disease. The detected changes on the ECG are, with some exceptions, non-specific and cannot be used as a predictor of the development of secondary processes as a result of systemic inflammation.

**Conclusions.** The methods of instrumental, laboratory and clinical assessment, which are routinely used in the examination of patients with JIA, do not fully assess the patient's potential tendency to develop threatening lesions of the CVS, regardless of the sub-variants of the disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, electrocardiography, cardiovascular lesions.

### Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ювенильными идиопатическими артритами

**О.А. Ошлянская, А.Г. Арцимович**

Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является распространенным детским ревматическим хроническим заболеванием. На сегодняшний день возможности его диагностики, лечения и реабилитации в мире находятся на 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). Таким образом, раннее выявление таких поражений на доклиническом этапе является актуальным для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

**Цель** — исследовать изменения со стороны ССС у больных ЮИА в зависимости от фенотипа.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 85 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на лечении в ГУ «ІПАГ ім акад. Е.М. Лук'янової НАМН України» с диагнозом ЮИА, согласно национальному протоколу ведения больных с ЮИА. Выполнена статистическая обработка данных этих исследований.

**Результаты.** Представлена сравнительная характеристика субвариантов ЮИА в популяции обследованных пациентов. Не выявлена корреляция изменений на 12-канальной ЭКГ с показателями лабораторной и клинической активности заболевания. Установленные изменения на ЭКГ носят, за некоторыми исключениями, неспецифический характер и не могут быть использованы как предиктор развития вторичных процессов в результате системного воспаления.

**Выводы.** Методы инструментальной, лабораторной и клинической оценки, которые рутинно используются при обследовании больных ЮИА, не позволяют в полной мере оценить потенциальную склонность пациента к развитию угрожающих поражений ССС независимо от субвариантов заболевания.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, электрокардиография, поражения сердечно-сосудистой системы.

**Ю**венільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є найбільш поширеним гетерогенним хронічним ревматичним захворюванням у педіатрії. До ЮІА відносять усі варіанти хронічного артриту, інша природа яких виключена [7]. Класифікація субваріантів ЮІА наразі оновлюється для визначення більш гомогенних клінічних підгруп. Поширеність хвороби у світі становить 1–2 випадки на 1000 дитячого населення [5]. В Україні виявлено 2 446 випадків ЮІА (за даними 2016 р.) [2]. На сьогодні завдяки чітко визначеним критеріям встановлення діагнозу та ефективній терапії пацієнти своєчасно отримують якісну медичну допомогу, тому якість і тривалість їхнього життя суттєво поліпшилася порівняно з минулими десятиріччями [8].

Дотримуючись стратегії лікування «*Treat to target*» [10], можна утримувати прийнятний рівень функціональної недостатності з боку опорно-рухового апарату. Проте в дорослих хворих на ревматоїдний артрит і в дорослих хворих на ЮІА в структурі смертності пацієнтів перше місце посідають захворювання серцево-судинної системи (ССС) [6]. Критично важливим є своєчасне виявлення загрози розвитку їх тяжких ускладнень у пацієнтів із різними варіантами ЮІА ще до формування клінічної картини.

Стандартний обсяг обстежень хворих з ЮІА включає: регулярний контроль основних показників активності запального процесу (загального аналізу крові зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), біохімічного дослідження крові з визначенням С-реактивного білка (СРБ) тощо); дані фізикального огляду; не регламентоване за частотою проведення електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ/УЗД серця) [1, 9]. У тому числі частина ферментів, що визначаються під час біохімічного дослідження, дають змогу побічно оцінити ступінь ураження міокарда (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), креатинкіназа (КФК)). Проте зазначеного обсягу обстеження для виявлення предикторів ураження ССС недостатньо. Крім того, діти дошкільного, молодшого шкільного віку не здатні висловити скарги з боку ССС. Таким чином, актуальним залишається визначення стану ССС у пацієнтів з ЮІА на тлі сучасних можливостей його лікування.

**Мета** дослідження — вивчити зміни з боку ССС у хворих на ЮІА залежно від його субваріанта.

## Матеріали та методи дослідження

На клінічній базі кафедри педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика в педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в рамках відкритого дослідження «випадок-контроль» обстежено 85 дітей з діагнозом ЮІА, встановленим за класифікаційними критеріями International League of Associations for Rheumatology (ILAR), які спостерігалися протягом 2016–2020 рр. Усі пацієнти під час госпіталізації обстежені згідно з чинним Уніфікованим протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, МОЗ України від 22.10.2012 №832 та отримували відповідне лікування [2].

Усім дітям проведено загальноклінічне обстеження, яке включало фізикальний огляд з оцінкою ступеня активності хвороби за JADAS 27 [4], загальний аналіз крові, сечі, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження периферичної крові, інструментальне обстеження, яке включало стандартну 12-канальну ЕКГ, УЗД серця, органів черевної порожнини та заочеревинного простору, суглобів за загальноприйнятими методиками. УЗД серця виконано на апараті Toshiba GM-05560A50Z MODEL UIQS-580A. Усім дітям визначено маркери ЮІА (антинуклеарні антитіла (АНА), ревматоїдний фактор (РФ) та HLA B27) за загальноприйнятими методиками імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції відповідно. Також додатково в обстежених дітей визначено вміст прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-6, ІЛ-1 і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП  $\alpha$ ) у сироватці крові за методом хемілюмінесцентного та електрохемілюмінесцентного імуноаналізу.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою програм Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу даних STATISTICA. Проведено кореляційний аналіз отриманих результатів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

## Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених дітей становив  $9,87 \pm 0,52$  року (2–17 років), більшість становили дівчата. Узагальнену демографічну характеристику обстежених дітей наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Характеристика обстежених хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, абс. (%)**

Субваріант ЮІА	Характеристика хворих на ЮІА (n=85)						
	усього	стать		вік дебюту, роки			
		дівчата	хлопці	1–3	4–7	8–10	11–16
Олігоартритичний артрит/ ЮІА-увеїт без артриту	25 (29,41)	14	11	12	9	2	2
РФ-позитивний поліартрит	3 (3,53)	3	0**	0	0	0	3
РФ-негативний поліартрит	19 (22,35)	14	5**	10	5	2	2
Ентезитартрит	24 (28,24)	12	12	3	3	8	10
Системний артрит	6 (7,06)	1	5	1	3	1	1
Псоріатичний артрит	4 (4,71)	1	3	0	2	1	1
Недиференційований артрит	4 (4,71)	3	1	0	2	2	0
Усього	85 (100)	48	37	26	24	16	19

Примітка.\* – різниця вірогідна порівняно з частотою виявлення в дівчаток (p<0,1).

Як видно з таблиці 1, найчастіше хвороба дебютувала у віці до 8 років, за винятком ентезитартриту (еЮІА), де, навпаки, більшість випадків реєструвалася після 8 років. Пацієнти з олігоартритом (оЮІА) і РФ-негативним поліартритом (пЮІА РФ-) мали найменший вік дебюту хвороби, приблизно у 50% вона виникала у віці до 3 років. На РФ-позитивний поліартрит (пЮІА РФ+) хворіли виключно дівчата віком від 10 років, поліартикулярні та олігоарттикулярні варіанти ураження мали переважно дівчата, тоді як системний (сЮІА) і псоріатичний артрит (псЮІА) – переважно пацієнти чоловічої статі.

Щодо субваріантів захворювання слід зазначити, що більшість з обстежених пацієнтів страждали на оЮІА, пЮІА та еЮІА. Ці субваріанти займали приблизно по 30% у структурі захворюваності. А псЮІА, сЮІА і недиференційований артрит (нЮІА) значно поступаються першим у поширеності. Розподіл хворих на ЮІА за субваріантами в цілому відповідав даним попередніх дослідників [3].

Усі обстежені пацієнти з ЮІА мали ураження суглобів та інші прояви захворювання відповідно до діагностичних критеріїв (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, у понад чверті оглянутих пацієнтів одним із симптомів захворювання було підвищення температури тіла, навіть при несистемних формах ЮІА, у понад третини – сукупність симптомів, що можна охарактеризувати як інтоксикаційний синдром. Скарги на артралгії висловлювали майже всі пацієнти, за винятком двох (один – з ЮІА-асоційованим увеїтом, другий – із системним ЮІА).

Серед обстежених дітей 62% мали несприятливий перебіг захворювання (часті загострення, недосягнення ремісії протягом 6 міс, неможливість відміни кортикостероїдів, швидке радіологічне прогресування та включення нових локацій,

незважаючи на терапію, ураження очей та осьового скелету). Високий відсоток може пояснюватися тим, що до лікувального закладу III рівня переважно направляють дітей з несприятливим перебігом хвороби або її ускладненнями.

Лише у 12,5% відмічався невисокий рівень активності захворювання за JADAS 27, у 65% і 23% – відповідно середній і високий ступінь активності.

У 96,3% пацієнтів під час госпіталізації спостерігався суглобовий синдром. У 33,7% дітей виявлялося ураження кульшових суглобів, у близько 20% – явища сакроілеїту, інструментально підтверджені за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). У майже 53% відмічалися екссудативні зміни на УЗД суглобів, у 45,88% – проліферативний компонент. В 1 дитини із системним артритом на УЗД не було активних запальних змін, проте на рентгенограмі – артрит кульшових суглобів.

Показник ШОЕ в обстежених дітей не був збільшений і дорівнював  $14,04 \pm 1,76$  мм/год. Це пояснювалося тим, що більшість дітей попередньо вже отримувала протизапальну терапію. Лише у хворих на еЮІА і сЮІА вони були суттєво вищими – відповідно  $18,87 \pm 21,87$  мм/год (до 80 мм/год) і  $29,20 \pm 24,56$  мм/год (до 70 мм/год).

Вміст СРБ у сироватці крові хворих на ЮІА дорівнював  $9,24 \pm 2,47$  мг/л. Концентрація гемоглобіну в крові обстежених дітей загалом відповідала референтним значенням ( $128,73 \pm 1,76$  г/л). Анемія невисокого ступеня (до 100 г/л) спостерігалася переважно у групах дітей із сЮІА та еЮІА.

В усіх обстежених дітей, крім загальноприйнятих показників захворювання, визначалися маркери субваріантів ЮІА. У 45,88% пацієнтів (близько 60% у групах оЮІА та пЮІА) відміча-

Таблиця 2

**Характеристика провідних клінічних проявів ювенільного ідіопатичного артриту в обстежених дітей**

Синдром	Частота виявлення синдрому при відповідному субваріанті ЮІА								
	оЮІА/ ЮІА-увеїт без артриту (n=25)	пЮІА РФ-(n=19)	пЮІА РФ+(n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)	
Гіпертермія, абс. (%)	3 (12)	6 (31,58)	0 (0)	6 (100)	6 (25)	1 (25)	1 (25)	23 (27,05)	
Інтосикаційний синдром, абс. (%)	4 (16)	9 (42,11)	3 (100)	6 (100)	8 (33,33)	1 (25)	1 (25)	32 (37,6)	
Суглобовий синдром	артралгії, абс. (%)	24 (96)	19 (100)	3 (100)	5 (83,33)	4 (100)	4 (100)	83 (97,53)	
	ексудативні зміни, абс. (%)	15 (60)	11 (57,89)	1 (33,33)	2 (33,33)	13 (54,17)	1 (25)	2 (50)	45 (52,94)
	проліферативні зміни, абс. (%)	10 (40)	8 (42,11)	2 (66,67)	3 (50)	11 (45,83)	3 (75)	2 (50)	39 (45,88)
	число активних суглобів, М±m/ число спостережень	2,04±1,43	8,63±8,23	6,33±1,53	2,33±2,27	4,04±1,60	3,5±2,64	2,75±0,96	4,59±0,56
	наявність ураження суглобів «несприятливих локусів» #, абс. (%)	4 (16)	14 (73,68)	3 (100)	3 (50)	18 (75)	4 (100)	2 (50)	48 (56,47)
	наявність ентезитів, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (66,67)	2 (50)	0 (0)	18 (21,17)
Шкірний синдром, %	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	9 (10,58)	
Гепатолієнальний, %	0 (0)	2 (10,53)	0 (0)	5 (83,3)	3 (12,5)	0 (0)	1 (25)	11 (15,19)	
Лімфопроліферативний, %			0 (0)	6 (100)			1 (25)		
Увеїти, %	6 (24)	3 (15,79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (10,58)	
Вісцеральні ураження, абс. (%)	ШКТ	1 (4)	2 (10,53)	1 (33,33)	0 (0)	4 (16,67)	0 (0)	0 (0)	8 (9,41)
	ССС	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	пульмонологічні зміни	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
	нефропатія	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
	ураження печінки	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	3 (3,53)
серозити	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,53)	
Лабораторні ознаки запалення, абс. (%)	анемія, абс. (%)	5 (20)	4 (21,05)	0 (0)	3 (50)	7 (29,17)	1 (25)	1 (25)	21 (24,71)
	лейкоцитоз >9x10 <sup>9</sup> /л, абс. (%)	6 (24)	7 (36,84)	2 (66,67)	4 (66,67)	8 (33,33)	2 (50)	1 (25)	30 (35,29)
	ШОЕ>15 мм/год	7 (28)	2 (10,53)	1 (33,33)	3 (50)	9 (37,5)	1 (25)	1 (25)	18 (21,28)
	СРБ	3,52±5,19	4,79±10,6	17,39±26,53	14,06±10,05	17,34±36,03	2±2,71	2,5±2,38	9,34±2,47
Маркери ЮІА, абс. (%)	АНА	15 (60)	12 (64,16)	2 (66,67)	0 (0)	7 (29,17)	1 (25)	2 (50)	39 (45,88)
	РФ	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,53)
	HLA B27	5 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (62,5)	3 (75)	1 (25)	26 (30,59)
Загальна оцінка активності хвороби лікарем, М±m	3,04±2,54	5,33±1,97	5±5	6,6±3,21	3,88±3,18	5,25±1,71	3,75±2,22	4,16±0,33	
Загальна оцінка активності хвороби батьками, М±m	3,44±2,79	5,78±2,16	5,67±5,13	7,4±3,29	4,13±3,18	5,75±0,96	5±2,58	4,56±0,34	
JADAS 27, М±m	8,86±7,15	17,44±8,15	16±15,1	17,4±8,79	11,62±9,12	14,25±4,35	10,5±4,35	12,53±0,99	

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно з групою дітей; # несприятливі локуси – ураження кульшових суглобів, променезап'яских суглобів, суглобів кисті, стопи, хребта.

лися позитивні АНА під час обстеження або в анамнезі, 31,76% були позитивними за HLA B27, переважно в пацієнтів з еЮІА, їх недиференційованими варіантами і у хворих, в яких не було проявів артритів чи ентезопатій, але спостерігалися з приводу ЮІА-асоційованих увеїтів. Діагностично значущі рівні РФ і/або антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду відмічалися лише у 3,53% обстежених у цей термін у відділенні хворих.

Загальноклінічні показники біохімічних досліджень в обстежених хворих у цілому відповідали нормальним значенням (табл. 3). АЛТ та АСТ утримувалися в межах норми в більшості обстежених, лише в 1 пацієнта виявлялося підвищення АЛТ та АСТ понад утричі від норми, що в подальшому трактувалося як медикаментозний гепатит унаслідок вживання метотрексату, препарат базисної хворобомодифікуючої терапії був замінений.



Таблиця 3

**Провідні показники біохімічного дослідження сироватки крові у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (M±m)**

Показник	Значення показника у хворих із відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ-(n=19)	пЮІА РФ+(n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	Всі ЮІА (n=85)
АЛТ, Од/л	6	23±8,99	14±2	17,67±5,39	27,38±36,58	19,75±8,26	18,75±4,19	23,2±2,37
АСТ, Од/л	27,41±8,91	31,11±7,84	22,67±7,37	22,67±4,08	25,38±13,33	22±1,83	24±6,16	26,84±1,11
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,36	4,94±0,51	4,92±0,88	4,72±0,43	4,95±0,6	5,46±0,87	4,83±0,22	4,97±0,23
Креатинін, мкмоль/л	64,65±12,33	48,71±17,13	54±10,58	63,5±12,02	65±10,33	66±7,81	52,25±12,17	61,42±2,21
Сечовина, мкмоль/л	4,12±0,89	3,82±0,56	3,94±0,74	4,2±0,57	3,98±0,47	5,07±0,52	3,87±0,84	4,08±1,22
КФК, од/л	68±51,6	50±4,24	75,7	62,65±33,44	216±202,21	–	–	118,68±47,96
ЛДГ, од/л	239±33,15	250±41,34	265±40,02	420±26,76	359±55,15	–	–	317±33,87
Холестерин, ммоль/л	4,36±0,54	4,24±0,69	4,29±0,51	4,01±0,83	4,08±0,58	4,05±0,71	4,02±0,41	4,22±0,1

Таблиця 4

**Скарги з боку серцево-судинної системи у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, абс. (%)**

Скарга	Частота у хворих із відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ-(n=19)	пЮІА РФ+(n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	всі ЮІА (n=85)
Кардіалгії колючого характеру	5 (20)	5 (26,32)	0 (0)	2 (33,33)	4 (16,67)	1 (25)	0 (0)	17 (20)
Відчуття сильного серцебиття	6 (24)	5 (26,32)	1 (33,33)	5 (83,3)*	6 (25)	1 (25)	1 (25)	25 (29,41)
Задишка в спокої	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Задишка під час навантаження	2 (8)	3 (15,79)	1 (33,33)	4 (66,7) *	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	13 (15,29)
Відчуття тиску в грудній клітці	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	2 (33,33)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	5 (5,88)
Відчуття неритмічного серцебиття	8 (32)	7 (36,84)	2 (66,67)	4 (66,67)	7 (29,17)	2 (50)	2 (50)	32 (37,65)
Запаморочення	1 (4)	3 (15,79)	0 (0)	1 (16,67)	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	8 (9,41)
Акроціаноз	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно з групами дітей з іншими субваріантами ЮІА (p<0,1).

Показники ниркових проб (креатинін, сечовина) були в межах реферетних значень, без відхилень. Вміст сироваткового холестерину також був у всіх випадках у межах норми, проте в дітей із пЮІА та оЮІА рівень холестерину був несуттєво вищим, ніж у пацієнтів інших груп. Рівень глюкози в цілому не перевищував вікових меж норми, в окремих пацієнтів із підвищеним рівнем глюкози понад норму під час контрольних обстежень не було підвищення показників.

У всіх обстежених пацієнтів не було змін у загальному аналізі сечі, а рівень білка та глюкози в добовій сечі не перевищував норми.

За даними копрологічного дослідження, лише у 2 хворих на ЮІА під час госпіталізації відмічалася позитивна реакція Грегерсена, в обох виявлялося запальне ураження кишечника високої активності. Загалом ураження шлунково-кишкового тракту спостерігалось у 8 пацієнтів з ЮІА. За даними рентгенівської денситометрії, у 31% дітей виявлялися явища

вторинного системного остеопорозу (Z<-1,5). На УЗД органів черевної порожнини та малого тазу у 97,4% відмічалися реактивні зміни печінки і/або підшлункової залози, при цьому явища гепато- і спленомегалії спостерігалися лише у 15,19% дітей з ЮІА.

Щодо обстеження ССС слід наголосити, що за час перебування в стаціонарі пацієнти не висловлювали жодних скарг на кшталт болю в ділянці серця, задишки, серцебиття. Проте деякі з 22,6% пацієнтів з ЮІА зазначали, що в них час від часу відмічалася одна або декілька скарг, наведених у таблиці 4.

Як видно табл. 4, найчастіше скарги з боку ССС відмічалися в пацієнтів із сЮІА. Під час фізикального огляду в більшості пацієнтів параметри ССС відповідали віковим нормам, за винятком вислуховування дихальної аритмії у 30 (35,29%) дітей з ЮІА, що переважно виникала при аускультації пацієнтів молодшого віку. У 3 (4%) хворих спостерігалось приглушення серцевих тонів на висоті активності

Таблиця 5

**Частота виявлення змін на стандартній 12-канальній електрокардіографії у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, абс. (%)**

Зміни на ЕКГ	Частота виявлення змін у хворих із відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ (n=19)	пЮІА РФ+ (n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)
Синусова тахікардія	0 (0)	2 (10,53)	0 (0)	0 (0)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	4 (4,71)
Синусова брадикардія	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Синусова аритмія	6 (24)	4 (21,05)	0 (0)	1 (16,67)	4 (14,67)	1 (25)	1 (25)	17 (20)
Відхилення ЕОС	10 (40)	4 (21,05)	1 (33,33)	3 (50)	8 (33,33)	0 (0)	1 (25)	27 (31,76)
Вкорочення рQ	2 (8)	1 (5,26)	0 (0)	1 (16,67) *	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	5 (5,88)
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса	6 (24)	4 (21,05)	1 (33,33)	1 (16,67)	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	15 (17,65)
Порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	2 (2,35)
Порушення внутрішньошлуночкової провідності	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	2 (2,35)
Екстрасистоли	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Підвищення біоелектричної активності	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Гіпертрофія лівого шлуночка	1 (4)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,35)
Обмінні зміни в міокарді	17 (68)	13 (68,42)	1 (33,33)	5 (83,33) *	7 (29,17)	2 (50)	1 (25)	46 (54,12)

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно з групою дітей з іншими субваріантами ЮІА ( $p > 0,1$ ).

Таблиця 6

**Зміни на стандартній 12-канальній електрокардіографії у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит**

Зміни УЗД серця	Частота виявлення змін у хворих на відповідний субваріант ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ (n=19)	пЮІА РФ+ (n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)
ПМК, абс. (%)	1 (4)	1 (5,26)	1 (33,33)	1 (16,67)	1 (4,17)	1 (25)	1 (25)	7 (8,24)
ВОВ, абс. (%)	0 (0)	1 (5,26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Додаткові хорди, абс. (%)	7 (28)	2 (10,53)	0 (0)	2 (33,33)	4 (16,67)	1 (25)	1 (25)	17 (20)
Дилатація порожнин, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Гіпертрофія лівого шлуночка, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Кардіоміопатія, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
Недостатність тристулкового клапана, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (1,18)
ФВ, % (M±m)	62,11±4,12	62,18±3,09	60±2	61,33±2,50	63,64±3,25	62±2,83	65±4,35	62,37±1,60
Усього виявлених змін	8 (32)	4 (21)	1 (33,3)	3 (50)	9 (37,5)	2 (50)	2 (50)	29 (34,1)

основного захворювання, усі ці випадки були із системним варіантом ЮІА.

Також у край рідко під час обстеження хворих на ЮІА виявлялися зміни з боку стандартної 12-канальної ЕКГ (табл. 5).

За результатами стандартної 12-канальної ЕКГ, ті чи інші відхилення від норми спостерігалися загалом у 64,6% випадків з ЮІА, проте в більшості пацієнтів вони не носили будь-якого конкретного характеру, їх неможливо трактувати як запальне ураження.

Звертало на себе увагу, що загрозливий показник щодо порушення серцевого ритму (вкорочення інтервалу рQ) мала кожна 20-та дитина, невірогідно ( $p > 0,1$ ) – частіше при сЮІА.

Порушення провідності загалом відмічалися у 19 (22,35%) хворих на ЮІА, переважно в дітей з оЮІА, пЮІА та еЮІА. Проте явища неповної блокади правої ніжки пучка Гіса

в дітей молодшого та підліткового віку можуть бути віковою нормою і/або супроводжувати малі аномалії розвитку серця.

Порушення серцевого ритму за стандартною 12-канальною ЕКГ реєструвалися лише у 2 (2,35%) хворих на ЮІА, 1 (16,67%) пацієнта із сЮІА, 2 (8,33%) дітей з еЮІА.

У 50% пацієнтів з ЮІА зареєстровані обмінні зміни в міокарді шлуночків серця на ЕКГ, які також частіше відмічалися при сЮІА.

Загалом, виявлення змін на стандартній ЕКГ не корелювало зі ступенем активності хвороби (з JADAS  $r = -0,06$ , з ШОЕ  $r = -0,12$ ) і не залежало від інших біохімічних показників крові в обстежених хворих на ЮІА.

За даними УЗД серця, у 20% обстежених хворих на ЮІА виявлялися малі аномалії розвитку серця, такі як гемодинамічно незначущий пролапс мітрального клапана (ПМК),

Таблиця 7

**Вміст окремих провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (M±m)**

Вміст ІЛ	Вміст цитокіну у хворого з відповідним субваріантом ЮІА							
	оЮІА (n=25)	пЮІА РФ- (n=19)	пЮІА РФ+ (n=3)	сЮІА (n=6)	еЮІА (n=24)	псЮІА (n=4)	нЮІА (n=4)	усі ЮІА (n=85)
ІЛ-6, пг/мл	16,82±31,67	11,6±13,02	19,55±8,24	72,19±98,28*#	70,86±104,6*#	65,9±	4,22±	34,12±11,12
ФНП, пг/мл	25,18±45,75	101±311,35*	7±	12,8±	278,68±742,22*#	8,13±	4,6±	134,37±88,6

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно з групою дітей з оЮІА (p<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з групою дітей з пЮІА (p<0,05).

додаткові хорди лівого шлуночка (АХАС) або відкрите овальне вікно (ВОВ), (табл. 6).

Загалом, зміни в обстежених дітей за даними УЗД серця не різнилися за частотою в дітей з різними субваріантами ЮІА та свідчили про вроджені аномалії. У жодного пацієнта за даними ЕхоКГ не було ознак стенозів серцевих клапанів, легеневої гіпертензії, зниження фракції викиду. Лише в одній пацієнтки з серонегативним АНА-позитивним поліартритом за даними УЗД серця спостерігалися явища вальвуліту, їй провели обстеження та рекомендували нагляд у динаміці для виключення гострої ревматичної лихоманки і системного червоного вовчака.

Таким чином, у жодного обстеженого пацієнта не було змін на УЗД серця та ЕКГ, які б свідчили про запальні ураження міокарда, перикарда та оточуючих судин. Фракція викиду у всіх дітей була понад 60%, що відповідало віковій нормі.

Проаналізовано вміст провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові обстежених хворих на ЮІА (табл. 7).

Як видно з табл. 7, в обстежених хворих на ЮІА загалом відмічалось підвищення вмісту провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові. Він відрізнявся залежно від субваріанта. Так, у хворих на сЮІА, еЮІА, псЮІА вміст ІЛ-6 був вищим, ніж у дітей з оліго- та поліарткулярними варіантами ЮІА. Лише у 2 з обстежених пацієнтів із пЮІА та еЮІА спостерігалися надзвичайно високі показники ФНП у сироватці крові: 2115 пг/мл та 1040 пг/мл, проте їх значення не відповідало загальноклінічним показникам і клінічним проявам захворювання, що можна було розглядати як маркер несприятливого подальшого перебігу ЮІА.

Виявлені зміни на стандартній ЕКГ не залежали від вмісту провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ЮІА.

Таким чином, сукупність використаних методів обстеження не може забезпечити повною мірою діагностичних потреб, оскільки не дає змоги виявити доклінічні ознаки уражень із боку ССС, що є потенційно летальними для хворих на ревматичні захворювання, а також не дозволяє встановити загрозу розвитку майбутніх ускладнень, тому розвиток цих уражень не може бути попереджений або уповільнений. Потребують подальшого удосконалення методи виявлення ранніх проявів уражень ССС у дітей з ЮІА та впровадження цих методів у повсякденну практику лікарів, що працюють із хворими на ЮІА.

### Висновки

Переважає більшість хворих на ЮІА у дитячому та підлітковому віці не має клінічної маніфестації симптомів, пов'язаних з ураженням ССС, таких як специфічні та загальні скарги, реєстрація серйозних порушень ритму на ЕКГ, виявлення морфологічних змін міокарда і коронарних судин. Незважаючи на те, що за даними 12-канальної ЕКГ окремі субваріанти видаються більш підверненими ризику розвитку патологій ССС, ці відмінності між субваріантами не завжди достовірні і не можуть окремо застосовуватися як маркери того чи іншого стану, так само як і здебільшого не дають змоги прогнозувати подальший ризик ССС-катастроф за умови відсутності значної патології на момент огляду.

Для виявлення ризику розвитку патологій ССС у хворих на ЮІА доцільно запровадити в клінічну практику додаткові поглиблені методи інструментального обстеження, наприклад сигнал-усереднену ЕКГ, що дає змогу оцінити такі параметри, як варіабельність серцевого ритму та структурно-функціональний стан міокарда.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T et al. (2019). American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res.* 71: 703–716.
2. Антупкін ЮН, Волосовець ОП, Майданник ВН та ін. (2018). Stan zdorov'ia dytiachoho naselennia – maibutnie krainy (chastyna 2). *Zdorov'ia dytyny.* 13 (2): 142–152. [Антупкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ та ін. (2018). Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 2). *Здоров'я дитини.* 13 (2): 142–152].
3. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. (2017). Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan medical journal.* 34 (2): 90–101.
4. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G et al. (2009). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 61: 658–666.
5. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2018). Information on Paediatric Rheumatic Diseases. URL: <https://www.prin-to.it/pediatric-rheumatology/GB/info/2/Juvenile-Idiopathic-Arthritis>.
6. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D et al. (2010). EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 69: 325–331.
7. Ravelli A, Martini A. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 369 (9563): 767–778.
8. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G et al. (2018). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 77: 819–828.
9. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman et al. (2019). American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol.* 71: 846–863.
10. Schoemaker CG, Swart JF, Wulffraat NM. (2020, Apr 16). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: what is the optimal target definition to reach all goals? *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 (1): 34.

## Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 236-21-97. <http://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.  
Арцимович Агар Георгіївна — аспірант каф. педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2020 р.; прийнята до друку 10.06.2020 р.

## 16<sup>th</sup> European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care

November 12–13, 2020 Budapest, Hungary

16th European Congress on Clinical Pediatrics and Child Care for the year of 2020 is accompanying undeniable research and most recent advancements in child healthcare. This conference will be an immense stage which will give an overpowered platform where a pediatric scientist feel satisfied to be a piece of this Euro Clinical Pediatrics gathering which will be held during November 12–13, 2020 at Budapest, Hungary.

Clinical Pediatrics & Child Care conferences deeply perceiving in many instances, children are becoming the host for the new and unforeseen diseases which are propelling with day by day variations as the new born, child, adolescents are with undeveloped immunity in compared to the adult. As a confrontation to these new developing diseases the latest researches and new techniques are able to overcome the childhood diseases and marking up tomorrow's child healthcare with a livelihood and complete awareness. The conference will speak on a theme — **Disseminating the Latest Challenges and Innovations to Save a Child.**

### Majorly it provides:

- The unknown challenges faced by an experienced during their research
- Meet and greet the experts, influencers, frontiers in pediatrics
- Keynote forums and lectures by Prominent Professors, Academicians, Pediatricians, and more
- Global networking will helps in transferring and exchanging ideas
- New environment to learn new things

Completely, the Euro *Clinical Pediatrics* will offer you a meaningful and worthy experience being a part of this international pediatrics conference.

**More information:** <https://euroclinical.pediatricsconferences.com/>