

Л.Ф. Богмат^{1,2}
Н.С. Шевченко^{1,2}
І.М. Бессонова^{1,2}
В.В. Ніконова¹

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Ключові слова: системний червоний вовчак, діти, підлітки, ліпіди крові.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

Мета дослідження — визначити особливості порушень ліпідного спектра крові у дітей із системним червоним вовчаком (СЧВ) та фактори, що спричиняють їх стабілізацію та прогресування. **Матеріали і методи.** У динаміці з інтервалом 6–12 міс обстежено 38 хворих на СЧВ віком 7–18 років. Визначали ліпідний спектр крові, показники запальної та імунологічної активності, показники коагулограми з визначенням концентрації D-димера. **Результати.** Встановлено, що у дітей із СЧВ підвищуються показники загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів як у перші роки захворювання, так і в подальшому. У перші роки захворювання високі показники загального холестерину супроводжувалися вищими рівнями холестерину ліпопротеїдів високої щільності. У наступні роки підвищення рівня загального холестерину супроводжувалося зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, що призвело до суттєвого підвищення значень коефіцієнта атерогенності. Значний вплив на погіршення показників ліпідного спектра крові мали коморбідні стани, особливо зміни з боку печінки, нирок та системи згортання крові (високі значення протромбінового індексу). За допомогою кореляційного аналізу встановлені зворотні зв'язки між значеннями С-реактивного протеїну та комплементу, рівнями комплементу і тригліцеридів. Показники тригліцеридів мали прямі кореляційні зв'язки з рівнями циркулюючих імунних комплексів, креатиніну в сироватці крові і трансаміназ, а також зворотний зв'язок із показниками швидкості клубочкової фільтрації. У групі пацієнтів із проведеною пульс-терапією показники холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, коефіцієнта атерогенності були достовірно нижчими, а показники холестерину ліпопротеїдів високої щільності — достовірно вищими. **Висновки.** Отримані дані свідчать, що вже на ранніх етапах перебігу захворювання в дитячому віці виникають дисліпопротеїдемії атерогенної спрямованості, які прогресують при збереженні активності процесу. Частота зазначених порушень зростає за наявності коморбідних станів, особливо при порушенні функції нирок, печінки та гіперкоагуляції (підвищені показники протромбінового індексу). Використання пульс-терапії для усунення активності процесу ефективно щодо запобігання формуванню і прогресуванню дисліпопротеїдемії у дітей із СЧВ.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Впровадження новітніх технологій у протоколи лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) відзначено суттєвим продовженням тривалості їх життя, що стало підставою для виникнення нових проблем менеджменту цих пацієнтів. Серед них провідне місце займає ранній (прискорений) розвиток атеросклерозу, у зв'язку з яким відбувається ураження коронарних та мозкових судин, що стало основною причиною розвитку коморбідних станів та високої летальності у цієї категорії пацієнтів [1, 2]. Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів із СЧВ становить від 3,8 до 16,0% [12], що значно перевищує

показники в загальній популяції та майже в 50 разів перевищує поширеність серед жінок репродуктивного віку [25].

Патогенез атеросклеротичного ураження судин при РЗ є багатокomпонентним за рахунок взаємодії традиційних факторів ризику із факторами, які індуковані запаленням: пошкодженням судин тромбозом, а також вмістом різного профілю антитіл і циркулюючих імунних комплексів [13, 23]. При СЧВ підвищується ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), що може бути зумовлено як відомими кардіоваскулярними факторами ризику, так і факторами, що пов'язані з самим захворюванням (активністю хвороби, наявністю антифосфоліпідного

синдрому, нефриту, застосуванням глюкокортико-костероїдів) [3–7, 27]. Формування атеросклеротичних бляшок у судинах, кальцифікація коронарних артерій, потовщення комплексу інтима–медіа (КІМ) — ранні прояви ураження серцево-судинної системи хворих на СЧВ [28]. Це важливо враховувати як при виборі комплексів профілактики (первинної чи вторинної), так і при проведенні адекватної терапії у пацієнтів із РЗ за наявності клінічних та субклінічних проявів атеросклерозу [1, 10, 26].

Відомо, що в лікуванні пацієнтів із РЗ особливе місце належить глюкокортико-костероїдним (ГКС)–гормонам, і вважається, що саме ГКС є одними з провідних факторів ризику атеросклерозу у цих хворих. Однак залишається нез'ясованим, чи пов'язано це з прямою атерогенною дією ГКС, чи цей зв'язок з атеросклерозом зумовлений посиленням таких традиційних факторів, як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та ожиріння [24]. Результати останніх досліджень свідчать про те, що ревматичний процес безпосередньо здатний змінювати ліпідний профіль, який стає проатерогенним і супроводжується підвищенням рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [8, 9, 15, 16]. Крім того, у пацієнтів із РЗ, які приймають ГКС, частіше виявляють атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, а також значно раніше відбувається потовщення КІМ сонних артерій порівняно з пацієнтами, які не отримували ГКС. ГКС-терапія призводить до накопичення також і традиційних кардіоваскулярних факторів ризику — порушення метаболізму глюкози та інсуліну, підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла [11, 14, 17].

Водночас негативний вплив на судинну стінку, згортання крові та артеріальний тиск лікарських засобів у хворих на РЗ може компенсуватися «антиатерогенною» дією за рахунок усунення запального компонента атеротромбозу [18, 20]. Тому застосування сучасних потужних хворобомодифікуючих препаратів у хворих ревматологічного профілю сприяло зниженню кардіоваскулярної смертності, переважно за рахунок усунення прозапальної активності, яка сама по собі є індуктором виникнення та прогресування атеросклерозу, персистуючої тромбоцитарної агрегації з дисфункцією ендотелію та ремоделюванням артерій.

В останніх рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR) настанови з приводу профілактики атеросклерозу при СЧВ не розроблені, незважаючи на численні повідомлення про високу поширеність атеросклеротичного ураження серед цих хворих. Відсутні також чіткі рекомендації щодо застосування статинів у цих пацієнтів. На сьогодні рекомендується розраховувати 10-річний ризик ССЗ з використанням шкали SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [19, 21] та застосувати статини залежно від ризику розвитку серцево-судинних ускладнень згідно з національними рекомендаціями.

Таким чином, особи з системними захворюваннями сполучної тканини, перш за все з СЧВ, є групою високого ризику щодо розвитку атеросклерозу і пов'язаних із ним ускладнень, зокрема діти, у яких захворювання формується ще до досягнення статевої зрілості. Це підтверджено результатами досліджень, в яких встановлено збільшення швидкості поширення пульсової хвилі та наявність артеріальної ригідності у дітей і підлітків з активною СЧВ [22, 29].

У зв'язку з цим існує необхідність проведення заходів профілактики атеросклеротичного ураження судин у цієї категорії хворих уже в дитячому віці із своєчасним виявленням і корекцією факторів ризику, що піддаються корекції (модифікуються), а також визначенням тактики і комплексу терапії.

Мета дослідження — визначити особливості порушень ліпідного спектра крові у дітей із СЧВ та фактори, що сприяють їх стабілізації та прогресуванню.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У динаміці, з інтервалом 6–12 міс, обстежено 38 хворих на СЧВ віком 7–18 років, які перебували у відділенні кардіоревматології клініки ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків. Діагноз СЧВ встановлено відповідно до класифікаційних критеріїв SLICC (2012) за наявності не менше чотирьох ознак.

Ліпідний спектр крові визначали за рівнем ЗХС, ТГ і ХС ЛПВЩ фотометричним методом на фотометрі загального призначення «CORMAY MULTI» (Польща). Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали розрахунковим методом за формулою (1.1):

$$ХС\ ЛПДНЩ = \frac{ТГ(ммоль/л)}{2,2}, \quad (1.1).$$

ХС ЛПНЩ визначали за формулою (1.2):

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПДНЩ + ХС\ ЛПВЩ) \quad (1.2).$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою (1.3):

$$КА = \frac{(ЗХС - ХС\ ЛПВЩ)}{ХС\ ЛПВЩ}, \quad (1.3).$$

Підвищеними рівнями ЗХС вважалось перевищення його значень >5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ — >3,3 ммоль/л, ТГ — >1,7 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — >0,78 ммоль/л, а зниженим рівнем ХС ЛПВЩ — значення <1,03 ммоль/л [19].

Кількісне визначення СРП у сироватці крові проводили за допомогою конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу. Рівень антинуклеарних антитіл визначали за допомогою методу непрямой імунофлюоресценції, показник гіперкоагуляції — концентрацію D-димера — імунотурбидиметричним методом, протромбіновий індекс (ПТІ) та рівень фібриногену — коагулометричним методом тестування.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (MS Excel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей показників використовували параметричні й непараметричні критерії Стьюдента, Фішера, Вілкоксо-

на — Манна — Вітні, проводили кореляційний та регресійний аналіз. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Дослідження проводили з урахуванням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986), Закону України «Про лікарські засоби» (1996, ст. 7; 8; 12), положень ICH GCP (2008), GLP (2002).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на СЧВ на період обстеження середня тривалість захворювання становила (42,38±2,30) міс. Серед пацієнтів переважали особи жіночої статі — 33 (86,84%), чоловічої статі було лише 15 (3,16%) осіб.

За ступенем активності пацієнтів розподілили так: у 52,63% хворих — 0–I, у 47,37% — II–III ступінь. Усім пацієнтам після встановлення діагнозу було призначено протизапальну та імуносупресивну терапію, яка включала ГКС, цитостатичні препарати та гідроксихлорохіну сульфат і була спрямована на пригнічення активності патологічного процесу та досягнення ремісії. Середньодобова доза ГКС за преднізолоном на період обстеження становила (12,97±0,68) мг, імуносупресивних препаратів (азатиоприн) (88,82±4,78) мг, гідроксихлорохіну сульфату (333,16±4,78) мг. Пацієнтам із тяжким перебігом вовчакового процесу (26,32%) проводили пульс-терапію (внутрішньовенні інфузії метилпреднізолону в надвисоких дозах (20 мг/кг маси тіла) та циклофосфану (20–30 мг/кг).

Аналіз показників ліпідного спектра крові свідчить про те, що у дітей із СЧВ істотно підвищені показники ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ як у перші роки захворювання, так і в подальшому (табл. 1). Більше того, в перші роки захворювання високі показники ЗХС супроводжувалися також і вищими рівнями ХС ЛПВЩ, що впливало на значення КА. В наступні роки підвищення рівня ЗХС, навпаки, супроводжувалося зниженням рівня ХС ЛПВЩ, що призвело до суттєвого підвищення значень КА (див. табл. 1).

Ще один фактор, який демонструє атерогенність ліпідного спектра крові у дітей із СЧВ, — це високі показники ТГ, особливо при низьких значеннях ХС ЛПВЩ, що створює умови недостатнього відтоку ХС із клітин і розвитку атеросклерозу навіть при нормальних значеннях ЗХС.

Значний вплив на показники ліпідного спектра крові у дітей із СЧВ зумовили коморбідні стани (табл. 2). Особливо високим рівень ЗХС був у дітей зі змінами з боку печінки (5,59±0,16 ммоль/л), нирок (5,95±0,23 ммоль/л) (p<0,05; p<0,01) та системи згортання крові (високі значення ПТІ) (7,57±0,83 ммоль/л; p<0,01).

Підвищення рівня ЗХС відбувалось у хворих із коморбідною патологією значно частіше, ніж у осіб без коморбідних станів (у 61,5% проти 22,2%; p<0,05), а підвищення КА виявлено у більшості пацієнтів (60,0%) із коморбідними станами та не виявлено у жодного хворого без коморбідної патології (p<0,01).

Таблиця 1

Показники ліпідного спектра крові хворих на СЧВ залежно від тривалості хвороби (M±m; min-max)

Показник	Контрольна група	Тривалість СЧВ	
		1–3 роки (n=10)	>3 років (n=16)
ЗХС, ммоль/л	3,39±0,20	5,02±0,26* (3,92–6,91)	5,24±0,26* (4,25–6,5)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,51±0,08	1,62±0,31* (1,15–2,2)	1,38±0,06 (1,16–1,83)
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,73±0,03	3,08±0,26* (2,27–4,89)	3,57±0,82* (2,53–4,15)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,15±0,02	0,32±0,05* (0,19–0,42)	0,29±0,01* (0,25–0,34)
ТГ, ммоль/л	0,72±0,08	1,64±0,54* (0,95–2,59)	1,45±0,19* (1,17–1,75)
КА, ум. од.	1,24±0,17	2,09±0,51* (1,12–3,9)	2,79±0,69* (2,5–3,17)

*p<0,05 – вірогідність різниці показників порівняно з групою контролю

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові хворих на СЧВ у групах з наявністю та відсутністю коморбідної патології (M±m; min-max)

Ліпіди	Група без коморбідної патології (n=9)	Група з коморбідною патологією (n=26)
ЗХС, ммоль/л	4,38±0,21 (3,2–5,4)	5,42±0,12** (3,7–6,91)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,68±0,25 (1,43–1,93)	1,29±0,06* (1,16–1,5)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,07±0,14 (1,93–2,21)	2,83±0,28* (2,4–3,84)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,30±0,06 (0,24–0,36)	0,49±0,08* (0,34–0,73)
ТГ, ммоль/л	0,96±0,27 (0,53–1,75)	1,25±0,14 (0,74–1,87)
КА, ум. од.	1,46±0,34 (1,12–1,8)	2,59±0,25* (1,93–3,17)

*p<0,05; **p<0,001 – вірогідність різниці показників залежно від наявності коморбідної патології

При проведенні кореляційного аналізу в групі хворих на СЧВ із коморбідними станами встановлено тісний зворотний зв'язок між значеннями СРП та комплементу (r=-0,477; p<0,05), а рівень комплементу зворотно корелював ще і з ТГ (r=-0,744; p<0,05). Одночасно показники ТГ мали тісний прямий кореляційний зв'язок із циркулюючими імунними комплексами (ЦІК) (r=0,896; p<0,01), а показники ЗХС — із СРП (r=0,632; p<0,05). Це підтверджує взаємозалежність процесів атерогенезу від активності основного процесу — як неспецифічного (СРП), так і імунотоксичного запалення (ЦІК, титр комплементу).

Крім того, рівень ТГ у крові мав тісну зворотну кореляційну залежність із показниками ШКФ (r=-0,892; p<0,05) і пряму — з рівнем креатиніну в сироватці крові (r=0,834; p<0,05) та рівнем трансаміназ (аланінамінотрансфераза) (r=0,848; p<0,05). Встановлено також зворотний кореляційний зв'язок між ШКФ та активністю хвороби (СРП) (r=-0,381; p<0,01). Враховуючи зазначені кореляційні зв'язки, можна припустити, що погіршення функціонального стану нирок та печінки є залежними від ступеня активності процесу при СЧВ та факторами розвитку

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у хворих на СЧВ з урахуванням імунологічної активності (АНА, адНК) (M±m; min-max)

Ліпіди	АНА+, адНК (n=22)	АНА-, адНК- (n=7)
ЗХС, ммоль/л	4,84±0,21 (2,7–6,91)	5,36±0,44 (4,21–6,5)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,10 (0,48–2,93)	1,75±0,12 (1,4–2,08)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,19 (1,2–4,88)	3,09±0,44 (2,77–4,15)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,54±0,05 (0,20–1,18)	0,48±0,0 (0,0–0,37)
ТГ, ммоль/л	1,27±0,10 (0,55–2,59)	1,07±0,27 (0,55–1,91)
КА, ум. од.	2,37±0,25 (0,93–5,67)	2,11±0,32 (1,48–3,29)

Таблиця 4

Показники ліпідного спектра крові у хворих на СЧВ з урахуванням терапії ГКС (M±m; min-max)

Показник	ГКС (пульс-терапія) (n=4)	ГКС (per os) (n=25)
ЗХС, ммоль/л	4,89±0,18 (3,2–6,5)	5,27±1,30 (2,7–6,91)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,66±0,09 (0,48–2,93)	1,16±0,09* (1,05–1,34)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,70±0,15 (1,54–4,15)	3,04±1,84 (1,2–4,88)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,48±0,05 (0,19–1,18)	0,69±0,24 (0,45–0,93)
ТГ, ммоль/л	1,15±0,09 (0,53–2,59)	1,77±0,29* (1,0–2,58)
КА, ум. од.	2,18±0,19 (0,93–5,76)	3,49±1,07* (1,57–5,28)

*p<0,05 вірогідність різниці показників залежно від способу застосування ГКС.

метаболических порушень і їх участі у процесах атерогенезу у цих хворих.

Множинним регресійним аналізом доведено, що формування ЦІК у хворих на СЧВ із коморбідними станами підтримується взаємодією компонентів ліпідного спектра крові (ЗХС і ТГ) з комплементом: $ЦІК = 1,44278 + 0,188976 \cdot ЗХС - 1,51503 \cdot комплемент + 0,35538 \cdot ТГ$; (R=94,25%; R²=90,02%; p<0,01).

Водночас у дітей із СЧВ не виявлено суттєвої різниці показників ліпідного спектра крові залежно від наявності антитіл (на період дослідження ліпідного спектра крові) (табл. 3).

Як відомо, висока активність процесу потребує застосування ГКС у надвисоких дозах у пульс-терапії. Аналіз показників ліпідного спектра крові у хворих на СЧВ, у яких використовували пульс-терапію, свідчить про її позитивний вплив на ці показники. У групі пацієнтів, яким проведено пульс-терапію, достовірно нижчими були показники ХС ЛПНЩ, ТГ, достовірно вищими ХС ЛПВЩ, а, отже, КА — нижчим (табл. 4).

Це свідчить про те, що застосування ГКС при високій активності процесу в пульс-терапії ефективніше не лише для усунення активності, але й для запобігання формуванню атерогенної дисліпопротеїдемії.

Таким чином, саме запалення є найважливішим фактором, який підтримує загрозу розвитку атеросклерозу й атеротромбозу у дітей, хворих на СЧВ. Збереження активності процесу спричиняє формування як коморбідного стану, так і атерогенної дисліпопротеїдемії, що, у свою чергу, суттєво впливає на активність імунної системи, стимулює формування антитіл та ЦІК, білків гострої фази.

ВИСНОВКИ

1. У дітей із СЧВ формуються дисліпопротеїдемії атерогенної спрямованості вже на перших етапах розвитку захворювання, які прогресують при збереженні активності процесу.

2. Частота дисліпопротеїдемій значно зростає за наявності коморбідних станів, особливо при порушенні функції нирок, печінки та гіперкоагуляції (при підвищенні ПТТ).

3. Використання пульс-терапії для усунення активності процесу ефективно у запобіганні формуванню і прогресуванню дисліпопротеїдемії у дітей із СЧВ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипова В.Н., Гончарова Л.Н. (2018) Атеросклероз і кардіоваскулярний ризик при ревматических захворюваннях. Ульянов. мед.-биол. журн., 8(3): 8–18.
2. Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г. (2017) Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции. Науч.-практ. ревматол., 55(3): 304–310.
3. Ильина А.И., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. (2005) Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. Клин. мед., 5: 4–10.
4. Курята О.В., Нода О.Ю., Лисунець Т.К. (2011) Фактори ризику та субклінічні прояви атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак. Укр. ревматол. журн., 45(3): 82–87.
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. (2017) Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Науч.-практ. ревматол., 55(5): 465–473.
6. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. (2006) Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клин. мед., 84(10): 49–54.
7. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. (2004) Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Науч.-практ. ревматол., 42(4): 10–14.
8. Dalbani A., Giollo A., Tagetti A. (2017) Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? Int. J. Cardiol. Jan. 14. doi: 10.1016/j.ij-card.2017.01.072.
9. Durcan L., Winegar D.A., Connelly M.A. et al. (2016) Longitudinal evaluation of lipoprotein variables in systemic lupus erythematosus reveals adverse changes with disease activity and prednisone and more favorable profiles with hydroxychloroquine therapy. J. Rheumatol., 43(4): 745–750.
10. Everett B.M., Pradhan A.D., Solomon D.H. et al. (2013) Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. Am. Heart J., 166(2): 199–207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018.
11. Fardet L., Flahault A., Kettaneh A. et al. (2007) Corticosteroid-induced clinical adverse events: Frequency, risk factors and patient's opinion. J. Dermatol., 157(1): 142–148. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07950.

12. **Fernandez-Nebro A., Rua-Figueroa I., Lopez-Longo F.J. et al.** (2015) Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a nationwide study in Spain from the RELESSER registry. *Medicine*, 94(29): e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183.

13. **Gistera A., Hansson G.K.** (2017) The immunology of atherosclerosis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 13(6): 368–380. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.

14. **Kenneth F.B., Isaacs J.D.** (2018) Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann. Rheum. Dis.*, 77(2): 175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017–211555.

15. **Knight J.S., Kaplan M.J.** (2013) Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 25(5): 597–605. doi: 10.1097/BOR.

16. **Linos E., Fiorentino D., Lingala B.** (2013) Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res. Ther.*, 15(1): R7. doi: 10.1186/ar4135.

17. **Nakajima A., Doki K., Homma M. et al.** (2009) Investigation of glucocorticoid-induced side effects in patients with autoimmune diseases. *Yakugaku Zasshi.*, 129(4): 445–450. doi: 10.1248/yakushi.129.445.

18. **Narshi C.B., Giles I.P., Rahman A.** (2011) The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 20(1): 5–13. doi: 10.1177/0961203310382429.

19. **Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al.** (2016) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 37(29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

20. **Reis A., Siegat N.M., J. de Leon** (2017) Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin. Lipidol.*, 12: 14–23.

21. **Ruiz-Limon P., Barbarroja N., Perez-Sanchez C. et al.** (2015) Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(7): 1450–1458. doi: 10.1136/annrheumdis-2013–204351.

22. **Schanberg L.E., Sandborg C., Barnhart H.X. et al.** (2012) Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigations. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum.*, 64(1): 285–296. doi: 10.1002/art.30645.

23. **Sinicato N.A., da Silva Cardoso P.A., Appenzeller S., Sinicato N.A.** (2013) Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr. Cardiol. Rev.*, 19(1): 15–19.

24. **Tektonidou M.G., Kravvariti E., Konstantonis G. et al.** (2017) Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: comparable risk with diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 16: 308–312.

25. **Tselios K., Gladman D.D., Su J. et al.** (2017) Evolution of risk factors of atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term prospective study. *J. Rheumatol.*, 44(12): 1841–1849. doi: 10.3899/jrheum.161121.

26. **Tselios K., Sheane B.J., Gladman D.D., Urowitz M.B.** (2016) Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J. Rheumatol.*, 43(1): 54–65. doi: 10.3899/jrheum.150460.

27. **Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K. et al.** (2016) Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic. *Eur. Heart J.*, 37(22): 1723–1732. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.

28. **Wu G.C., Liu H.R., Leng R.X. et al.** (2016) Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 15(1): 22–37. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002.

29. **Yehia Mohamad El Gamal, Ola Abd Elaziz Elmasry, Iman Saleh El Hadidi, Ola Kamel Soliman** (2013) Proximal aortic stiffness is increased in systemic lupus erythematosus activity in children and adolescents. *ISRN Pediatr.*, 19: 765253. doi: 10.1155/2013/765253.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

**Л.Ф. Богмат^{1,2}, Н.С. Шевченко^{2,1},
И.Н. Бессонова^{1,2}, В.В. Никонова¹**

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Резюме. Цель исследования — определить особенности нарушений липидного спектра крови у детей с системной красной волчанкой (СКВ) и факторы, способствующие их стабилизации и прогрессированию. **Материалы и методы.** В динамике с интервалом 6–12 мес обследовано 38 больных СКВ в возрасте 7–18 лет. Определяли липидный спектр крови, показатели воспалительной и иммунологической активности, показатели коагулограммы с определением концентрации D-димера. **Результаты.** Установлено, что у детей с СКВ повышаются показатели общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов как в первые годы заболевания, так и в дальнейшем. В первые годы заболевания высокие показатели общего холестерина сопровождалась более высокими уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности. В последующие годы повышение уровня общего холестерина сопровождалось снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, что обусловило повышение значительного коэффициента атерогенности. Значительное влияние на ухудшение показателей липидного спектра крови имели коморбидные состояния, особенно изменения со стороны печени, почек и системы свертывания крови (высокие значения протромбинового индекса). С помощью корреляционного анализа установлены обратные связи между значениями C-реактивного протеина и комплемента, уровнями комплемента и триглицеридов. Показатели триглицеридов имели прямые корреляционные связи с уровнями циркулирующих иммунных комплексов, креатинина в сыворотке крови и трансаминаз, а также обратную связь с показателями скорости клубочковой фильтрации. В группе пациентов с проведенной пульс-терапией показатели холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности были достоверно ниже, а показатели холестерина липопротеидов высокой плотности достоверно выше. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что уже на ранних этапах течения заболевания в детском возрасте возникают дислипидопротеидемии атерогенной направленности, прогрессируют при сохранении активности процесса. Частота указанных нарушений возрастает при наличии коморбидных состояний, особенно при нарушении функции почек,

печени и гиперкоагуляции (повышены показатели протромбинового индекса). Использование пульс-терапии для устранения активности процесса является эффективным в предупреждении формирования и прогрессирования дислипопропротеидемий у детей с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, дети, подростки, липиды крови.

SPECIFIC FEATURES OF THE BLOOD LIPID SPECTRUM IN CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

L.F. Bogmat^{1,2}, N.S. Shevchenko^{1,2},
I.M. Bessonova^{1,2}, V.V. Nikonova¹

¹SU «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karazin Kharkiv National University

Abstract. The aim of the study was to determine the features of blood lipid spectrum disorders in children with systemic lupus erythematosus (SLE) and factors contributing to their stabilization and progression. **Materials and methods.** At interval of 6–12 months, 38 patients with SLE at the age of 7–18 years were examined. The lipid spectrum of blood, indicators of inflammatory and immunological activity, indicators of a coagulation with the determination of the concentration of D-dimer were determined. **Results.** It was found that in children with SLE, the indicators of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides increase both in the first years of the disease and in the future. In the early years of illness, high total cholesterol levels were accompanied by higher high-density lipoprotein cholesterol levels. In subsequent years, an increase in the level of total cholesterol was accompanied by a decrease in the level

of high-density lipoprotein cholesterol, an increase in the values of the atherogenic coefficient. Comorbid conditions, especially changes in the liver, kidneys and blood coagulation system (high PTI values) had a significant effect on the deterioration of the blood lipid spectrum. Correlation analysis established inverse relationships between the values of C-reactive protein and complement, the levels of complement and triglycerides. Indicators of triglycerides had direct correlations with the levels of circulating immune complexes, serum creatinine and transaminases, as well as an inverse relationship with indicators of glomerular filtration rate. In the group of patients with pulse therapy, the indicators of low density lipoprotein cholesterol, triglycerides, atherogenic coefficient were significantly lower, and the indicators of high density lipoprotein cholesterol were significantly higher. **Conclusions.** The data obtained indicate that already in the early stages of the course of the disease in childhood, atherogenic dyslipoproteinemias develop, progressing while maintaining the activity of the process. The frequency of these disorders increases in the presence of comorbid conditions, especially with impaired renal and liver function and hypercoagulability (increased IPT values). The use of pulse therapy to remove the activity of the process is effective in preventing the formation and progression of dyslipoproteinemia in children with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, children, adolescents, blood lipids.

Адреса для листування:

Богмат Людмила Федосіївна
61153, Харків, пров. Ювілейний, 52А
ДУ «Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН України»
E-mail: bogmatlf@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Рефрактерна форма ревматоїдного артриту (РА): найефективніший препарат

Підготувала Анна Хиць

Проведено рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження третьої фази SELECT-CHOICE з метою визначення ефективності та безпеки застосування упатицинібу порівняно з абатацептом у пацієнтів з РА, рефрактерних до метотрексату, DMARD та біологічних препаратів.

612 учасників рандомізовано на дві групи у співвідношенні 1:1: 1-ша група (n=303) — упатициніб у дозі 15 мг 1 раз на добу перорально, 2-га (n=309) — абатацепт внутрішньовенно (у 1-й день, далі — на 2-, 4-, 8-, 12- та 16-му тижнях). Крім того, пацієнти 1-ї групи додатково отримували інфузії плацебо, 2-ї групи — перорально плацебо. Усі учасники дослідження також отримували синтетичні DMARD. На фоні терапії упатицинібом 30% пацієнтів досягли ремісії та 13,3% — терапії абатацептом (різниця — 16,8%, 95% ДІ 10,4–23,2, p<0,001). Про-

тягом дослідження зафіксовано 1 летальний випадок, 1 нефатальний інсульт та 2 випадки тромбоемболії у групі упатицинібу. У 1-й групі відзначали підвищення рівня печінкових трансаміназ. У пацієнтів з РА, рефрактерних до стандартної терапії, терапія упатицинібом перевищувала зміни від вихідного рівня за DAS28-CRP та досягнення ремісії на 12-му тижні дослідження, порівняно з терапією абатацептом. Однак у 1-й групі відзначали серйозніші побічні ефекти порівняно з терапією абатацептом.

Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. (2018) *In vitro* and *in vivo* characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.*, 2: 23–23.

Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L. et al. (2020) Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.

Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. et al. (2013) Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.*, 65: 28–38.