

Системное воспаление в детском возрасте, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых

Тарасова Е.С.

Кафедра пропедевтики детских болезней

Бурное развитие иммунологии в последние десятилетия способствовало пониманию схожести патогенетических механизмов развития аутоиммунного воспаления, которое наблюдается при системных заболеваниях соединительной ткани, и развития атеросклеротического поражения сосудов. Это подтверждено наличием корреляционных связей между активными аутоиммунными нарушениями при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) и осложненным течением сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения. Доказано, что РА ассоциирован с повышенным риском как заболеваемости, так и смертности от сердечно-сосудистой патологии, повышая риск сердечно-сосудистой смертности на 50% по сравнению с общей популяцией. Такая закономерность способствует и тому, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у пациентов не только с РА, но и с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом [1,2]

Сегодня рассматривается ряд причин, способствующих повышению риска кардиоваскулярных катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при ряде ревматических заболеваний: накопление кардиоваскулярных факторов риска с возрастом у взрослых пациентов; общие патогенетические иммуновоспалительные механизмы ревматических заболеваний и атеросклероза; побочные эффекты проводимой лекарственной терапии; недостаточное внимание к необходимости профилактики кардиоваскулярных осложнений при этих заболеваниях со стороны педиатров; факторы, связанные с прогрессированием самих заболеваний данной группы [3]. В настоящее время зарождается область кардиоревматологии, где врачи и эксперты из

этих двух дисциплин сотрудничают в стратификации риска и оптимизации профилактических мероприятий и проведения медикаментозной терапии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани [4].

Ревматоидный артрит является наиболее распространенным хроническим воспалительным артритом у детей и молодых людей. Более трети пациентов имеют персистирующую активную болезнь и во взрослом периоде жизни. Повышенный риск смертности в данной группе объясняется более высокой распространенностью традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и ролью системного воспаления в ускорении атеросклероза. Долгосрочный риск сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых заболевших в детстве остается неопределенным, и в настоящее время отсутствуют рекомендации по оценке такого риска. Учитывая потенциальную более длительную продолжительность заболевания РА, возможно, что сердечно-сосудистый риск в этой группе превышает тот, который наблюдается при воспалительных артритах у взрослых [5].

К сожалению, в детском возрасте работы, подтверждающие наличие таких взаимосвязей немногочисленны и проведены на небольшом количестве наблюдений. При этом имеются объективные трудности с диагностикой и прогнозированием развития атеросклеротического поражения артерий, относительно редкой встречаемостью у детей ряда системных заболеваний по сравнению со взрослыми. Тем не менее имеющиеся публикации мировой литературы позволяют более глубоко понять патогенетические механизмы развития аутоиммунного воспаления, роль при этом инфекционного фактора и по-новому взглянуть на связь между атеросклерозом и, прежде всего, ревматоидным артритом уже начиная с периода детского возраста [6].

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов. У

детей старше 16 лет применяется диагноз ювенильного ревматоидного артрита. ЮИА является одним из наиболее частых и инвалидизирующих заболеваний из группы системных заболеваний соединительной ткани в детском возрасте. Заболеваемость составляет 2–16 на 100 тыс. детского населения, распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6% [7].

Несмотря на длительное изучение этиологии заболевания, точная его причина остается неизвестной. Считается, что в основе заболевания лежит нарушение иммунного ответа и прежде всего наличие наследственной предрасположенности, которая может проявиться при воздействии некоторых внешних факторов окружающей среды, таких как: инсоляция, травматическое повреждение сустава, вирусная инфекция, вакцинация, которые способствуют развитию хронического аутоиммунного воспаления. При этом наследственные факторы влияют на тяжесть и скорость прогрессирования ЮИА [8].

Воспаление при ювенильном идиопатическом артрите. Считается, что антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (макрофагами и их разновидностью – дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами). Существует два пула дендритных клеток – маркеры антигена (АГ) и зрелые клетки, стимулирующие миграцию Т-лимфоцитов в лимфоидные органы для последующей их клональной селекции. В отличие от макрофагов, дендритные клетки не полностью разрушают АГ, а перерабатывают его до пептидов и синтезируют белковые молекулы классов МНС-I и МНС-II (major histocompatibility complex – МНС), которые способствуют специфическому «узнаванию» макромолекул друг от друга при клеточном взаимодействии, последующей связи их с АГ и представлению информации Т-лимфоцитам.

Затем в тимусе происходят процессы дифференцировки Т-лимфоцитов на субпопуляции (киллеры, хелперы). Системе HLA принадлежит

центральное место в дифференцировке и окончательном созревании Т-лимфоцитов. Селекция различных клонов тимоцитов по способности распознавать собственные АГ является определяющим условием дальнейшего внутритимусного развития Т-лимфоцитов. Под контролем HLA происходит регуляция силы гуморального и клеточного иммунного ответа, обеспечение иммуногенности проникшего в организм АГ, селекция специфических Т-лимфоцитов в тимусе. Регуляция силы иммунного ответа осуществляется Ir-генами (immune response genes), которые находятся в системе HLA (не менее 105 генов)

Активированные клетки (макрофаги, Т, В лимфоциты и др.) синтезируют ряд иммуноцитоклинов, включающих: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, хемокины, колониестимулирующие факторы. Интерлейкины (на сегодня выявлено 37 разновидностей) по характеру участия в воспалительном процессе подразделяют на 3 группы: провоспалительные цитокины (интерлейкины 1, 6, 8, 12, 17, фактор некроза опухолей α , интерферон γ), противовоспалительные (интерлейкины 4, 10, 13) и цитокины, регулирующие гуморальный и клеточный иммунный ответ (интерлейкины 2,5,7,9,14,15).

Неконтролируемая продукция цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс, способствует повреждению синовиальной оболочки суставов, а в некоторых случаях приводит к развитию особой формы ЮИА, наблюдаемой в детском возрасте – системному варианту заболевания (аллергосептический синдром, псевдосепсис Вислера-Фанкони). При данной форме заболевания значительную роль играет врожденное нарушение иммунитета. В последние годы все больше накапливается клиничко-лабораторных данных в пользу аутовоспалительного, а не аутоиммунного механизма в патогенезе развития системных проявлений. Установлено, что для системной формы заболевания характерна дисфункция главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC-II), что приводит к

нарушению специфически узнавать и отличать макромолекулы друг от друга при их клеточном взаимодействии.

Молекулы МНС класса II имеются на «обученных» АГ-представляющих клетках, которыми являются В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, островковые клетки Лангерганса, клетки тимуса и активированные Т-лимфоциты. Стимулятором экспрессии МНС II класса выступает интерферон γ . Синтез молекулы МНС класса II кодируется генами системы гистосовместимости (HLA) DP, DQ, DR, расположенной на 6-й хромосоме. В итоге молекулы МНС класса II стимулируют образование Т-лимфоцитов хелперов, которые являются ведущими эффекторными клетками при суставной форме заболевания.

Однако, при системном варианте ЮИА основными эффекторными клетками являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты. Доказательством этому является повышение концентрации ряда кальций-связывающих белков из семейства S100, продуцируемых нейтрофилами и моноцитами. К настоящему времени известно более 25 таких видов белка. Белки S100A8 (связанный с миелоидом белок, или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A2 преимущественно синтезируются фагоцитами и выполняют разнообразные функции, связанные с воспалением. Доказано, что концентрация этих белков зависит от активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите. Активация эффекторных клеток происходит путем врожденного иммунитета, через Toll-подобные рецепторы (TLR) путем распознавания антигенных структур с активацией клеточного иммунного ответа. В последующем происходит передача информации от Toll-рецептора внутрь клетки в определенной последовательности от молекулы к молекуле (сигнальный путь), что способствует активации фактора транскрипции NF- κ B. Доказано, что транслокация активированного NF- κ B вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций и рака путем повышения уровня экспрессии генов, кодирующих

ФНО, колониестимулирующие факторы, провоспалительные цитокины. При этом наиболее хорошо изученным цитокином при системном варианте заболевания является интерлейкин-6, медикаментозное блокирование рецепторов к которому (препарат тоцилизумаб) способно нивелировать клинические проявления системного воспаления. При рецидивирующем течении системного варианта заболевания возможна трансформация в суставную форму заболевания в виде стойкого полиартрита при котором происходит активация приобретенного иммунитета с образованием антител, пролиферацией Т-лимфоцитов.

Особенности иммунной системы у ребенка. Детский возраст привносит свои особенности в клинические проявления заболевания, вызывает определенные трудности в его ранней диагностике, что обусловлено возрастными особенностями формирования иммунитета.

Имеются данные о развитии атеросклероза уже во внутриутробном периоде развития, что является весьма спорным [9]. Возможно появление признаков атеросклероза в виде липидных полосок является следствием материнской гиперхолестеринемии, так как в тимусе плода выделяются специфические иммунодепрессивные гормоны, способствующие формированию толерантности, а поступление антител в виде иммуноглобулинов класса G подкласса G4 происходит трансплацентарно не ранее 3-4 месяца внутриутробного развития. Все это способствует отсутствию внутриутробно полноценного иммунного воспалительного ответа. У детей 1 года жизни не встречается также аутоиммунная патология, что обусловлено рядом особенностей как клеточного, так и гуморального иммунитета. В этом возрасте чаще дебютируют первичные иммунодефициты. Выделение цитокинов крайне низкое, несмотря на хорошо развитую реакцию Т-лимфоцитов на антигенное воздействие. Характерны незавершенность фагоцитоза, ограничение хемотаксиса и миграции фагоцитов, низкая функциональная активность системы комплемента и опсонизация микробов. При рождении у ребенка присутствует пассивный

материнский гуморальный иммунитет. Синтез собственного иммуноглобулина М увеличивается только к 1 году, достигая уровня взрослых лишь к 2 годам. Появление первых симптомов аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний происходит на 2 году жизни, что обусловлено появлением иммунной памяти, активацией супрессорной направленности иммунного ответа и незрелостью системы местного иммунитета. Полисахаридные антигены не индуцируют гуморального ответа. В этот период проявляются многие малые аномалии иммунного ответа, иммунопатологические диатезы (атопия), иммунокомплексные болезни. Формирование хронической многофакторной патологии происходит в возрасте 6-7 лет на фоне роста иммунокомплексных заболеваний (первый пик роста частоты хронических заболеваний). В возрастном диапазоне 12-13 лет у девочек и в 14-15 лет у мальчиков происходит вновь увеличение частоты хронической патологии (второй пик роста), связанный с пубертатным периодом и становлением функционирования эндокринной системы. При этом происходит снижение массы лимфоидных органов, подавление клеточного звена иммунитета на фоне инволюции тимуса (секреция андрогенов) и стимуляция гуморального звена иммунитета. На фоне гормональной перестройки отмечается временная нестабильность регуляции всех звеньев иммунного ответа. В целом, отставание развития иммунной системы у ребенка чаще всего проявляется как поздний иммунологический старт, который нередко развивается на фоне недоношенности, низкой массы тела при рождении, внутриутробного инфицирования лимфотропными ДНК-вирусами (цитомегаловирус, вирус Эпштейн — Барр, герпес), гипербилирубинемии, наследственных аномалий иммунитета (дефицит IgA, отдельных субклассов IgG, отдельных компонентов системы комплемента, интерферона, дефекты хемотаксиса фагоцитов, опсонизации), повторных инфекций, воздействия токсинов, применения иммуносупрессантов.

Классические факторы риска АС у детей известны давно, а их влияние доказано результатами биопсийных исследований обнаружения липидных полосок на стенках аорты и коронарных артерий. Популяционное исследование Bogalusa Heart Study, проводимое в 1972-2005 г.г. установило наличие жировых полос в коронарных артериях у 50% детей в возрасте 2–15 лет и у 85% людей в возрастной группе до 40 лет. Было доказана связь между степенью атеросклеротического повреждения коронарных артерий и присутствием таких атерогенных факторов риска, как: ожирение, систолическая артериальная гипертензия, концентрации триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также курение сигарет [10]. Наиболее авторитетным, проведенным среди большого количества молодежи различных стран, стало многоцентровое кооперативное эпидемиологическое исследование PDAY [11]. Было доказано, что степень атеросклеротических изменений коронарных артерий напрямую зависит от индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), дислипидемии и уровня гликемии. Связь между ожирением, гуморальными адипокинами и цитокинами, высвобождаемыми из жировой ткани, и аутоиммунными ревматическими заболеваниями, возникающими в детском возрасте, сложна и до сих пор не полностью ясна. Установлено, что с клинической точки зрения ожирение не связано с активностью заболевания при ЮИА и СКВ, но доказано, что способствует ухудшению функций при обоих заболеваниях и негативно влияет на ответ при лечении пациентов с ЮИА. Раннее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у детей и подростков с ожирением с ЮИА, СКВ и ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ), безусловно, являются важными осложнениями, связанными с ожирением. Понимание того, как ожирение влияет на детей и подростков с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, может побудить врачей рассмотреть возможность принятия более эффективных профилактических стратегий в этой группе населения для улучшения их долгосрочных результатов. Другие научные работы позволили уточнить некоторые

лабораторные маркеры атерогенеза. Так, результаты проведенного среди молодежи исследования доказали негативное влияние на степень кальцификации коронарных сосудов не только гипертензии и ожирения, но и снижения уровня фракции ЛПВП.

Подобных значительных популяционных исследований распространенности ФР среди детского населения не проводилось; имеются лишь небольшие, реализованные в течение непродолжительного времени, поэтому ряд ученых использует перечень ФР для взрослого населения применительно к детям. Прежде всего это касается немодифицируемых факторов (пол, возраст, отягощенная наследственность). Хорошо изучена отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии у подростков.

Впервые научно обоснованные рекомендации по выявлению ФР в популяции детей и подростков, а также последующая стратификация контингента и специфическая профилактика в группах риска на популяционном уровне приведены в «Рекомендациях американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих в детстве» [12], где дети со следующими заболеваниями были определены как находящиеся в группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: семейная гиперхолестеринемия, диабет, хроническая болезнь почек, неопластическое заболевание в анамнезе, болезнь Kawasaki, врожденный порок сердца, трансплантация сердца в анамнезе и хронические воспалительные заболевания. Вышеупомянутые заболевания были разделены на 3 группы в зависимости от уровня риска. Хроническое воспалительное заболевание было классифицировано как заболевание с умеренным риском.

В 2023 году опубликованы Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте [13]. Согласно данным рекомендациям дети, имеющие такие хронические воспалительные заболевания, как ЮИА, СКВ отнесены в

категорию повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со здоровыми детьми. Согласно алгоритму, представленному в данных рекомендациях, на первом этапе формируются группы детей и подростков, которые в связи с наличием риска сердечно-сосудистого заболевания требуют специального обследования с выявлением и оценкой всех традиционных факторов риска (нарушение углеводного/жирового видов обмена, курение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность). При выявлении 2-х и более из перечисленных факторов пациента переводят в более высокую категорию риска. На следующем этапе в зависимости от категории риска требуется установить целевые значения АД, ИМТ, ХС ЛНП, глюкозы и гликированного гемоглобина, которые следует достичь сначала с помощью немедикаментозных и в ряде случаев медикаментозных лечебных мероприятий.

Одним из существенных модифицируемых факторов риска АС у детей с ЮИА является низкая физическая активность. Об этом свидетельствуют результаты систематического обзора исследований за последние 20 лет с целью поиска ранних признаков субклинического атеросклероза у детей и подростков с ЮИА, проведенного Bohr A.H. et al. (2016). Авторы демонстрируют, что неактивный образ жизни у пациентов с ЮИА является важным фактором развития субклинических признаков атеросклероза, наблюдаемых у детей с ЮИА, и что поощрение активного образа жизни в детстве и подростковом возрасте может снизить риск преждевременных атеросклеротических событий во взрослом возрасте [14].

Полигенные показатели риска ЮИА были изучены среди 2815 участников исследования (родители и дети). Рис развития ССЗ у детей с ЮИА был связан с диастолическим артериальным давлением, концентрацией инсулина, индексом резистентности к инсулину, содержанием

высококчувствительного С-реактивного белка, окружностью талии, индексом жировой массы и индексом массы тела, начиная с 7-летнего возраста [15].

Проведенный метаанализ Zhao W.J. et al. (2023) согласно международным рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA), включающий 16 скрининговых исследований показал, что уровни холестерина липопротеинов очень низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А1 у пациентов с ЮИА были статистически ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был значительно выше у пациентов с ЮИА, чем у здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с ЮИА индекс массы тела, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, общий холестерин и уровни аполипопротеина В не значительно отличались от показателей у здоровых лиц [16].

Атеросклероз и воспаление

Известна определенная роль воспалительного процесса на месте формирования атеросклеротической бляшки [17]. Тем не менее сегодня нет единого мнения о причинно-следственном понимании воспалительного процесса при атеросклеротическом поражении интимы артерии, установлен полиморфизм гена, кодирующего синтез ряда провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α , способствующих развитию ИБС. Большинство исследователей полагает, что на месте повреждения развивается липоидоз макрофагов, а последующая их гибель в виде «пенистых клеток» и выброс интерлейкинов запускает воспалительный процесс, приводя к повышению концентрации С-реактивного белка [18]. Активной транспортной формой данного протеина является ЛПОНП. Наличие АГ многократно ускоряет данный процесс. Данный аспект патогенеза АС у детей не изучен.

Впервые научнообоснованная гипотеза о роли иммунного ответа в атерогенезе была опубликована в конце XX века [19]. Согласно этой гипотезе, первой стадией развития атеросклероза является эндотелиальная

дисфункция. Затем воспалительная реакция инициируется непосредственно воздействием окислительно модифицированных ЛПНП на эндотелиальные клетки. При этом главную роль в атерогенезе играют лимфоциты и макрофаги, являющиеся источником хемокинов, цитокинов, факторов роста и протеолитических ферментов. Воспалительный процесс сопровождается повышением острофазовых белков (С-реактивный белок, фибриноген и др.), которые также выступают маркерами активности воспаления при ЮИА, СКВ, что доказывает некоторое сходство в патогенезе атеросклероза и СЗСТ. Так у взрослых людей с ревматоидным артритом установлено, что СРБ коррелирует со степенью толщины стенки интима-медиа сонной артерии и наличием клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания [20].

Как установлено V.H. Sankar и соавт. [21], полиморфизм гена, кодирующего синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α , способствует развитию ИБС, что еще раз доказывает воспалительный характер заболевания. Неотъемлемой составной частью атеросклеротического поражения сосуда является развитие местной воспалительной реакции [22]. Согласно современным представлениям, уровень С-реактивного белка, устанавливаемый высокочувствительным методом, отражает воспалительный процесс в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические ФР.

Среди многочисленных иммунных клеток, участвующих в иммунопатогенезе как РА, так и атеросклероза, важное место занимают моноциты-макрофаги. Нарушение взаимодействия между провоспалительными (M1) и противовоспалительными (M2) фенотипами макрофагов предполагается как одна из причин развития РА. Важную роль в поддержании ревматоидного воспаления играют основные «провоспалительные» цитокины M1 макрофагов– интерлейкин 6 (ИЛ6) и ИЛ23. В настоящее время ведутся поиски возможных механизмов возникновения дисрегуляции M1/M2-макрофагов при воспалении. Изучение

ключевого патогенетического фактора в развитии аутоиммунного и атеросклеротического воспаления – активированных моноцитов-макрофагов – не только углубит знания о патогенезе хронического воспаления, но и позволит расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении «клеточных» маркеров и перевести на качественно новый уровень раннюю диагностику атеросклеротического поражения при РА [23].

Повышение кардиоваскулярного риска при РА может быть связано с генетическими полиморфизмами, такими как rs 1746048 вариант CXCL12 гена 10 хромосомы 10q 11.21, rs 662 вариант гена параоксоназы 1, rs1024611 полиморфизм 2518A/G промотора гена моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и др. Кроме того, описан полиморфизм гена ИЛ19 rs17581834(T), в 3 раза увеличивающий риск ССО [24].

Определенную роль в развитии атерогенеза играет инфекция как причина. Доказано, что процесс повреждения эндотелия сопровождается повышением значений вчСРБ и часто запускается вирусом герпеса, следствием является повреждение нервных ганглиев и вторичная ишемия миокарда [25]. Заслуживает внимание работа Н.А. Ардаматского и Ю.В. Аббакумовой (1998), которые при обследовании 230 человек с АС и 53 здоровых лиц выявили достоверное наличие частиц вируса герпеса и антител к ним у 90% лиц с АС и лишь у 20% здоровых при недостаточном титре противогерпетических антител. Результаты исследования PERI study, опубликованные С.І. Giuliano и соавт. (2008), убедительно показывают наличие ряда маркеров воспаления у детей и подростков, инфицированных вирусом герпеса [26]. Так, у лиц с герпетической инфекцией, в отличие от неинфицированных, выявлено повышение уровней вчСРБ, ТГ и снижение □ ЛПВП, повышение концентрации CD8 и CD4 Т-лимфоцитов.

Роль инфекционного фактора в атерогенезе и развитии ревматоидного процесса. Схожесть иммунного ответа при системном варианте ЮИА и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр рассмотрена в работе Shimizu M. et al. Авторы

предлагают для проведения дифференциальной диагностики этих состояний определять уровни сывороточного IL-18 и растворимого рецептора фактора некроза опухоли, как показателя диагностики синдрома активации макрофагов, осложняющего системный ювенильный идиопатический артрит [27].

Инфекция цитомегаловируса человека (ЦМВ) является важным фактором риска атеросклероза. Цитомегаловирус (ЦМВ) является представителем β -герпесвирусов и распространен повсеместно, инфицируя до 99% населения в зависимости от этнических и социально-экономических условий. ЦМВ вызывает пожизненные, латентные инфекции у своего хозяина. Спонтанная реактивация ЦМВ обычно протекает бессимптомно, но случаи реактивации у лиц с ослабленным или подавленным иммунитетом могут привести к тяжелой заболеваемости и смертности. Инфекции, обусловленные ЦМВ были связаны с несколькими сердечно-сосудистыми и посттрансплантационными заболеваниями (инсульт, атеросклероз, посттрансплантационная васкулопатия и гипертония). Герпесвирусы, включая ЦМВ, кодируют вирусные рецепторы, сопряженные с G-белком, которые изменяют клетки-хозяева, захватывая сигнальные пути, которые играют важную роль в жизненном цикле вируса и этих сердечно-сосудистых заболеваниях [51]. Было проведено множество исследований для анализа связи между инфекцией ЦМВ и риском АС, но четкого консенсуса достигнуто не было. Результаты метаанализа 30 исследований, включающих 3328 случаев и 2090 контрольных лиц Jia Y.J. et al. (2017) показали, что инфекция ЦМВИ достоверно связана с повышенным риском АС [28]. Последние работы Vomfim G.F. et al. (2023) также показывают роль ЦМВ инфекции в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии.

Подобие патогенеза атеросклероза и ювенильного идиопатического артрита. Обращает на себя внимание сходство патогенетического фона на котором происходит развитие атеросклероза и ЮИА. Более глубоко это исследовано у детей в области нарушений липидного обмена. Известно, что

дислипидемия является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Порядок проведения обследования на дислипидемию у данного контингента с учетом возраста, группы риска, селективного и популяционного характера скрининга дислипидемии широко представлен в научной литературе. Многочисленные исследования (MRFIT, NHANES I, VA-HIT и др.) доказали роль изначального нарушения липидного обмена в атеросклеротическом поражении артериального русла уже в детском возрасте. У детей с ЮИА имеются противоречивые данные об изменениях в липидограмме. Rodrigues W.D.R. et al. (2021) пришли к выводу, что дислипидемия часто встречается у пациентов с ЮИА, особенно при системном варианте, который в сочетании с ускоренной СОЭ был ассоциирован с более низкими концентрациями Апо А-I, что обусловлено наличием воспалительного процесса [29]. Некоторые регистрируют атерогенные изменения липидного обмена у детей с ЮИА уже на ранних стадиях развития заболевания, причем как установили R. Goncalves Marangoni et al. (2011) активность и длительность заболевания не влияют на концентрацию ЛПВП, а лишь приводят к достоверному повышению содержания ТГ и ЛПНП и у 14-18 % больных [30]. Другие исследователи [31] вообще не обнаруживают изменений липидного профиля у больных ЮИА. Возможно такие противоречия обусловлены небольшими выборками (до 40 детей с ЮИА). Тем не менее, учитывая результаты исследования у взрослых людей с РА следует помнить о возможных причинах в нарушении липидного обмена, обусловленное как развитием воспалительного процесса, так и побочным действием применяемых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, метотрексат), а также о врожденных нарушениях липидного обмена, о сопутствующем ожирении, которое также сопровождается изменениями в липидограмме. Имеются данные о роли **гомоцистеинемии**, которое может развиваться на фоне применения метотрексата при лечении ЮИА, в развитии сердечно-сосудистой патологии [32]. У детей с ЮИА Pietrewicz E., Urban M. также наблюдали статистически значимое повышение уровня гомоцистеина по

сравнению с контрольной группой (8,2 мкмоль/л против 6,05 мкмоль/л) и более высокий уровень гомоцистеина в группе полиартрита по сравнению с детьми с олигоартритом (8,58 мкмоль/л против 7,88 мкмоль/л). Авторы обнаружили статистически значимую корреляцию между ИМТ и уровнем гомоцистеина ($p = 0,02$, $r = 0,36$) [33]. По мнению Л.А.Балыковой и соавт. (2015) ЮИА сопряжён с высокой распространённостью метаболических нарушений, которые лишь частично (артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена) связаны с приёмом глюкокортикоидов, а в основном опосредованы высокой воспалительной активностью болезни. Авторы делают такие выводы на основании клинико-лабораторного исследования 82 детей с ЮИА. Полный симптомокомплекс метаболического синдрома (сочетание двух обязательных критериев — артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена или дислипидемии с увеличением окружности талии выше 90-го центиля) обнаружен у 30 (36,5%) из 82 больных, а среди детей контрольной группы не диагностирован ни в одном случае ($p < 0,05$). Наиболее часто выявляли такие проявления, как дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, коррелирующие с активностью заболевания и дозой глюкокортикоидов. У трети больных ювенильным артритом зарегистрированы утолщение комплекса «интима-медиа» и нарушение структуры сосудистой стенки, которое ассоциировалось с высокой активностью болезни, инсулинорезистентностью и другими признаками метаболического синдрома [34.].

Среди взрослого населения широко используется ультразвуковое исследование сонных артерий с целью доклинического выявления маркеров атеросклероза. Результаты исследования Carotti M. et al. (2007) подтверждают ускоренное развитие атеросклероза у детей с ЮИА, что доказано увеличением общей сонной артерии ИМТ у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой, и это связано с уровнями липидов, возрастом и длительностью заболевания и не связано с активностью

воспалительного процесса. Авторы рекомендуют применение УЗИ в В-режиме для оценки существования субклинического атеросклероза у пациентов с РА [35]. Проблема использования неинвазивных методов оценки состояния артериального русла у детей с факторами риска развития атеросклероза на ранних стадиях, включая детей с ЮИА, решена путем оценки толщины интима-медиа (ИМТ) сонной артерии с помощью ультразвуковой визуализации. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования о высокой информативности **УЗИ сосудистой системы** на доклинической стадии диагностики АС. Так, E.R. Reitzchel и соавт. указывают, что при длительном (более 10 лет) неблагоприятном воздействии факторов риска ССЗ, в том числе и дислипидемии, выявляется корреляционная связь между данными факторами и толщиной КИМ [36]. Работы по использованию УЗИ сосудов с целью поиска ранних маркеров поражения у детей и подростков немногочисленны. С.Р. Leeson при исследовании уровня ХС у 361 ребенка 9-11-летнего возраста установил его корреляционную связь с толщиной КИМ [37]. В опубликованных результатах исследований О.А. Кисляк и соавт. выявлено утолщение КИМ общей сонной и бедренной артерий уже в подростковом возрасте, причем отмечено более выраженное утолщение стенки сонной артерии по сравнению с бедренной [38]. Исследованием М. Juonala и соавт. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, проводившимся в течение 15 лет, установлена четкая и ранняя взаимосвязь изменений липидограммы при атерогенной дислипидемии II Б типа и утолщения КИМ, начиная со школьного возраста, а также последующее нарушение эластических и дилатационных свойств артериальных сосудов. На основании результатов данного исследования в Финляндии О.Т. Raitakari и соавт. (1999) предложили проведение исследования КИМ у детей групп риска, начиная с 12–18 лет [39]. При исследовании толщины КИМ у 79 детей и подростков X.Z. Yang и соавт. выявили его большее утолщение при высоких показателях индекса атерогенности [40]. Исследования, проведенные Pietrewicz в группе из 40

детей с ЮИА, выявили более высокие значения индекса ИТИ по сравнению с контрольной группой и более высокие значения индекса ИТИ при полиартикулярном подтипе по сравнению с олигоартикулярным проявлением [41]. Некоторые исследователи (Grusa M. et al.) оценивая толщину комплекса интима-медиа, ряд метаболических параметров и модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у 45 детей с ЮИА и в группе здоровых. Факторы риска ССЗ присутствовали в обеих группах пациентов. Значительно больше детей с ЮИА имели аномальную толщину ИМТ ($p = 0,006$) по сравнению со здоровыми. Авторы пришли к выводу, что применение измерения ИМТ сонной артерии в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний требует исследований на большей группе пациентов [42]. Наоборот, Evensen K. et al. (2016) у пациентов с более высокой активностью заболевания была увеличена толщина интимы сонной артерии по сравнению с пациентами с более низким значением активности, но статистически не отличалась по сравнению с контрольной группой [43].

Эндотелиальная дисфункция. Установлено, что при различных сердечно-сосудистых заболеваниях у взрослых одним из ведущих и ранних патогенетических механизмов поражения сосудистой стенки является дисфункция эндотелия (проспективное исследование PIVUS [44]). Исследования состояния эндотелия и его функционирования у детей и подростков как раннего маркера ССЗ единичны. Г.И. Сторожаков и соавт., сравнивая распространенность дисфункции эндотелия в возрастном аспекте, выявили увеличение частоты нарушений с 8% у лиц 15-летнего возраста до 53% у пожилых пациентов [45]. Результаты, полученные Р.Н. Whincup и соавт., свидетельствуют о наличии в подростковом возрасте корреляционной взаимосвязи дисфункции эндотелия, которая определялась на плечевой артерии, и уровня ХС и ЛПНП [46]. В целом работы последних лет убедительно доказывают, что эндотелиальная дисфункция может быть объективно оценена с помощью ультразвуковой манжеточной пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии и служит адекватной

моделью для изучения состояния эндотелия. Молодые люди с СЗСТ, начавшимися в детстве, имеют повышенный ССР по сравнению с контролем соответствующего возраста, что подтверждается исследованиями, изучающими профиль липидных биомаркеров и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Проведенное В. Glowinska и соавт. исследование нарушений функции эндотелия у детей и подростков с ожирением выявило наличие корреляционных связей между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и нарушением дилатационных свойств сосудов, определенным посредством УЗИ, как маркером возможного атеросклеротического процесса в будущем [47].

Vlahos A.P. et al. (2016) исследовали у 30 детей с ЮИА эндотелиальную функцию (расширяемость плечевой артерии, толщина интима-медиа сонной артерии и артериальная жесткость). Эндотелиальное воспаление оценивалось с помощью измерений молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и P-селектина. Пациенты с ЮИА показали снижение показателя расширяемости по сравнению с контрольной группой ($P = 0,001$), независимо от возраста ($P = 0,9$ среди возрастных подгрупп). Наличие системного ЮИА было связано с большей толщиной ИМТ по сравнению с пациентами с олигоартикулярным заболеванием, полиартикулярным заболеванием или контрольной группой ($P = 0,014$, $P = 0,069$ и $P = 0,046$ соответственно), что было обусловлено возрастом, индексом массы тела, артериальным давлением, активностью заболевания и использованием кортикостероидов. Не было выявлено различий в индексах жесткости артерий между пациентами с ЮИА и контрольной группой или между пациентами с системным и несистемным заболеванием. Авторы сделали вывод, что эндотелиальная функция нарушена у пациентов с ЮИА в очень молодом возрасте, тогда как толщина ИМТ увеличивается только при наличии системного ЮИА. Сосудистая дисфункция может быть частично обусловлена активностью заболевания и приемом лекарств [48].

Hussain K.S. et al. (2020) установили, что толщина КИМ у детей с ЮИА положительно коррелировала с артериальным давлением ($p = 0,001$), длительностью заболевания ($p \leq 0,001$) и отрицательно с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) ($p \leq 0,001$) [49]. Несмотря на противоречие данных, по мнению Grusa M. et al. (2023) измерения комплекса ИМТ остаются интересной перспективой для будущего сердечно-сосудистого скрининга детей с ЮИА. Пока еще не определено, следует ли его учитывать у всех пациентов с ЮИА на надежной основе [50].

Прогрессирование атеросклероза при РА сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Развитие атеросклероза при этом заболевании определяется липидными, воспалительными и в большей степени иммунными нарушениями, которые необходимо учитывать для стратификации и управления риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите.

Рекомендации EULAR по контролю ССЗ, основанные на систематическом обзоре литературы и мнении экспертов, являются отправной точкой для выявления и совершенствования контроля риска ССЗ у взрослых пациентов с РА [1]. Возможно их применение и в детском возрасте, однако в детской практике не применяется оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

Мы предлагаем адаптированные для детского возраста Рекомендации EULAR по контролю риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА у взрослых:

- РА должен рассматриваться как состояние, ассоциированное с повышенным риском ССЗ. Повышение риска обусловлено как наличием традиционных факторов риска, так и бременем системного воспаления;
- Адекватный контроль активности заболевания необходим для снижения риска ССЗ;

- Оценка риска ССЗ показана всем пациентам с РА. Оценка риска должна проводиться повторно при изменении противоревматической терапии;

- При оценке риска у детей должны учитываться:

1) продолжительность болезни более 10 лет

2) позитивность по РФ или АЦЦП

3) наличие внесуставных проявлений РА;

4) соотношение ОХС/ЛПВП

- статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны – препараты выбора в лечении ССЗ

- Влияние коксибов и большинства НПВП на риск ССЗ недостаточно изучено и требует дальнейших исследований. Однако необходимо с большой осторожностью назначать данную группу препаратов у пациентов с наличием факторов риска ССЗ

- Применение кортикостероидов в низких дозах возможно

- Рекомендован отказ от курения

Современная стратегия Treat to Target (T2T) достижения быстрого уменьшения воспаления и жесткого контроля активности заболевания является целью лечения всех СЗСТ и ЮИА в частности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696.

2. John H., Kitis G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2012 Oct;23(7):575-9. doi: 10.1016/j.ejim.2012.06.016.

3. Antipova V.N., Goncharova L.N. Atherosclerosis and cardiovascular risk in rheumatic diseases. *Ulyanovsk medico-biological journal.* 2018;3:8-18. doi: 10.23648/UMBJ.2018.31.17210. (in Russian)

4. Manolis A.S., Tzioufas A.G. Cardio-Rheumatology: Two Collaborating Disciplines to Deal with the Enhanced Cardiovascular Risk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020 Jan;18(6):533-537. doi: 10.2174/1570161118666200721145718.
5. Coulson E.J., Ng W.F., Goff I., Foster H.E. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1163-71. doi: 10.1093/rheumatology/ket106.
6. Ciurtin C., Robinson G.A., Pineda-Torra I., Jury E.C. Challenges in Implementing Cardiovascular Risk Scores for Assessment of Young People With Childhood-Onset Autoimmune Rheumatic Conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 14;9:814905. doi: 10.3389/fmed.2022.814905.
7. Baranov A.A., Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Litvitskii P.F., Mitenko E.V., Sleptsova T.V., Fetisova A.N., Chistyakova E.G., Taibulatov N.I., Morev S.Yu., Karagulyan N.A. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):37-56. doi: 10.15690/vsp.v12i1.557 (in Russian)
8. Clarke S.L.N., Richmond R.C., Zheng J., Spiller W., Ramanan A.V., Sharp G.C., Relton C.L. Examining health outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a genetic epidemiology study. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Apr;4(4):363-370. doi: 10.1002/acr2.11404.
9. Palinski W., Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J*. 2002 Sep;16(11):1348-60. doi: 10.1096/fj.02-0226rev.
10. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P., 3rd, Tracy R.E., Wattigney W.A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6. doi: 10.1056/NEJM199806043382302.
11. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis

in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1993;13:1291-1298. doi: 10.1161/01.atv.13.9.1291

12. Kavey R.E. et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003; 11: 1562–1566. doi: 10.1161/01.cir.0000061521.15730.6e

13. Kislyak O.A., Leontyeva I.V., Starodubova A.V., Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Varaeva Y.R., Kamalova A.A., Kozlova L.V., Pavlovskaya E.V., Polunina D.A., Revyakina V.A., Rozanov V.B., Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Strokova T.V., Ushakova S.A. Eurasian clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence (2023). *Eurasian heart journal.* 2023;3:6-35 doi: 10.38109/2225-1685-2023-3-6-35 (in Russian)

14. Bohr A.H., Fuhlbrigge R.C., Pedersen F.K., de Ferranti S.D., Müller K. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jan 6;14(1):3. doi: 10.1186/s12969-015-0061-5.

15. Clarke S.L.N., Jones H.J., Sharp G.C., Easey K.E., Hughes A.D., Ramanan A.V., Relton C.L. Juvenile idiopathic arthritis polygenic risk scores are associated with cardiovascular phenotypes in early adulthood: a phenome-wide association study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Nov 19;20(1):105. doi: 10.1186/s12969-022-00760-0.

16. Zhao W.J., Deng J.H., Li C.F. Lipid profiles in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2023 Aug 25;22(1):136. doi: 10.1186/s12944-023-01885-1.

17. Shavrin A.P., Khovaeva Ya.B., Chereshev V.A., Golovskoy B.V. Inflammation markers in atherosclerosis development. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009;8(3):13-15. (in Russian)

18. Titov V.N. Pervichnyi i vtorichnyi ateroskleroz, ateromatoz i aterotromboz. *Tver' : Triada.* 2008: 344 s. (in Russian, English abstract)

19. Ross, R. Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine.* 1999; 340:115-126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207

20. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Lopez-Diaz M.J. et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2007;57(1):125–132 doi: 10.1002/art.22482
21. Sankar V.H. et al. TNFR2 gene polymorphism in coronary artery disease. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2005;59(3):104-108 doi: 10.4103/0019-5359.15086
22. Zaldivar F. et al. Body fat and circulating leukocytes in children. *International Journal of Obesity*. 2006;30(6):906–911. doi: 10.1038/sj.ijo.0803227.
23. Gerasimova E.V., Popkova T.V. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):486-493. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493(in Russian)
24. Gordeev A.V., Olyunin Y.A., Galushko E.A., Zotkin E.G., Lila A.M. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16-22. doi:10.14412/1996-7012-2023-2-16-22 (in Russian)
25. Lehr H.A., Sagban T.A., Kirkpatrick C.J. Atherosclerosis -- progression by nonspecific activation of the immune system. *Med. Klin. (Munich)* 2002;97(4):229–235. doi:10.1007/s00063-002-1143-y
26. Giuliano I.C., de Freitas S.F., de Souza M. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV- infected children: PERI study *Coron. Artery Dis*. 2008;19(3):167–172. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282f6dffb.
27. Shimizu M., Inoue N., Mizuta M., Nakagishi Y., Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):349-355. doi: 10.1111/cei.13026.

28. Jia Y.J., Liu J., Han F.F., et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2017 Dec;89(12):2196-2206. doi: 10.1002/jmv.24858
29. Rodrigues W.D.R., Sarni R.O.S., Fonseca F.L.A., et al. Biomarkers of lipid metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis: relationship with disease subtype and inflammatory activity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 May 3;19(1):66. doi: 10.1186/s12969-021-00538-w
30. Gonçalves Marangoni R., Hayata A.L.S., Borba E.F., et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(9):1549–1552. doi: 10.1590/s1807-59322011000900007
31. Bakkaloglu A., Kirel B., Ozen S., et al. Plasma lipids and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clinical Rheumatology.* 1996;15(4):341–345. doi: 10.1007/BF02230355
32. Choi H.K., Hern´an M.A., Seeger J.D., et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet.* 2002;359(9313):1173–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2
33. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;22(129):211-4.
34. Balykova L.A., Samoshkina E.S., Krasnopol’skaya A.V., Shchekina N.V., Trupanova P.A. Predictors of atherosclerosis development in children and adolescents with juvenile arthritis. *Kazan medical journal.* 2015;96(4):602-609. doi: 10.17750/KMJ2015-602 (in Russian)
35. Carotti M., Salaffi F., Mangiacotti M., Cerioni A, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo.* 2007 Jan-Mar;59(1):38-49. doi: 10.4081/reumatismo.2007.38
36. Ong K.K., et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *The J. of Clin. Endocrinol. and Metab.* 2004;89(6):2647–2651. doi: 10.1210/jc.2003-031848

37. Wang W., et al. Correlation between lipoprotein (a) and other risk factors for cardiovascular disease and diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Ann. of Epidemiol.* 2005;15(5):390–397. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.01.003
38. Kislyak O.A., Storozhakov G.I., Petrova E.V., Kopelev A.M., Tsareva O.N., Potapova L.S. Intima-media thickness in adolescents and young people. *Russian Journal of Cardiology.* 2005;(4):19-23. (in Russian)
39. Garcés C., et al. Cardiovascular risk factors in children. Main findings of the Four Provinces study. *Rev. Esp. de Cardiol.* 2007;60(5)517–524.
40. Yang X.Z., et al. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin. Med. J (Engl).* 2007;120(5):359–362.
41. Urban M., Pietrewicz E., Gońska A., et al. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and markers of epithelial cell dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 2009;13(4): 277–282.
42. Gruca M., Zamojska J., Niewiadomska-Jarosik K., et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients.* 2023 Mar 30;15(7):1700. doi: 10.3390/nu15071700.
43. Evensen K., Aulie H.A., Rønning O.M., et al. Carotid Atherosclerosis in Adult Patients with Persistently Active Juvenile Idiopathic Arthritis Compared with Healthy Controls. *J Rheumatol.* 2016 Apr;43(4):810-5. doi: 10.3899/jrheum.150499
44. Guardamagna O., et al. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):471–475. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.006
45. Storozhakov G.I., Fedotova N.M., Vereshchagina G.S. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *Lechebnoe delo.* 2005;4:58–64. (in Russian, English abstract)

46. Whincup P. H., et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome and classic risk factors. *Circulation*. 2005;112(12):1789–1797. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532663
47. Glowinska B., et al. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2003;167(2):275–286. doi:10.1016/S0021-9150(03)00003-0
48. Vlahos A.P., Theocharis P., Bechlioulis A., et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Dec;63(12):1736-44. doi: 10.1002/acr.20613.
49. Hussain K.S., Gulati R., Satheesh S., et al. Early-onset subclinical cardiovascular damage assessed by non-invasive methods in children with Juvenile Idiopathic Arthritis: analytical cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2021 Feb;41(2):423-429. doi: 10.1007/s00296-020-04689-z.
50. Gruca M., Orczyk K., Zamojska J., et al. Why and How Should We Assess the Cardiovascular Risk in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis? A Single-Centre Experience with Carotid Intima-Media Measurements. *Children (Basel)*. 2023 Feb 22;10(3):422. doi: 10.3390/children10030422.