УДК 616.721-002.77-053.2:615.2/.3:612.126
DOI: 10.15587/2519-4798.2025.343791

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАРІАНТІВ ТЕРАПІЇ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

О. Є. Онуфреїв, Є.-Е. Б. Кульчицька

*The **aim** of the study was to carry out a comparative effect assessment of methotrexate (MTX), adalimumab (ADA), and tocilizumab (TOC) on the blood lipid profile in children with JIA to figure out possible metabolic consequences and risks.*

***Materials and methods:** 120 patients with JIA were enrolled in the study and later divided into 3 different therapy-based groups: ADA group (n = 60), TOC group (n = 30), and MTX group (n = 30). All patients underwent the same clinical, laboratory and instrumental evaluation, which included the disease activity assessment by JADAS27 scale and lipid profile analysis (total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), triglycerides (TG), atherogenic coefficient (AC), both at disease onset and 3 months after reaching the pharmacological remission.*

***Results**: There were no statistically significant differences in TC, VLDL-C, and AC levels between the therapy groups at enrollment. However, the TOC group had higher TG and VLDL-C levels. All groups showed decreases in LDL-C and HDL-C levels, therefore suggesting a "lipid paradox". Statistically significant differences were detected during remission: patients in the ADA group had a stable lipid profile with increasing HDL-C levels, whereas in the TOC and MTX groups a significant increase in atherogenic lipid parameters was seen (TC, LDL-C, TG, AC) together with a reduction in HDL-C levels. The relative incidence of dyslipidemia in remission was 33% in the ADA group, 97% in the TOC group, and 73% in the MTX group. Only in ADA group, 8.3% of patients showed regression of dyslipidemia. Spearman correlation analysis showed direct relations of JIA activity by JADAS27 with atherogenic lipids, confirming the inflammation influence on lipid metabolism even in remission.*

***Conclusions:** The results suggest that the use of different JIA therapy can significantly affect the blood lipid profile. TNF-α inhibitors helped to stabilize or even improve lipid profiles, while the therapy with tocilizumab and methotrexate was associated with the development of atherogenic dyslipidemia. This confirms the need for lipid profile monitoring in children with JIA*

***Keywords**: juvenile idiopathic arthritis, dyslipidemia, lipid profile, adalimumab, tocilizumab, methotrexate, atherogenic coefficient, glucocorticoids, lipid paradox, JADAS27*

How to cite:
Onufreiv, O., Kulchytska, Y.-E. (2025). Effects of different therapies on the lipid profile in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science, 3 (64), 11–20. http://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.343791

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

1. Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є одним з найпоширеніших ревматичних захворювань дитячого віку, що характеризується хронічним перебігом та високим ризиком формування інвалідизуючих наслідків [1]. Деякі дослідження демонструють, що довготривале хронічне запалення при ЮІА виходить за рамки виключно ураження суглобів та викликає системні метаболічні зміни, що включають порушення ліпідного спектру крові та підвищення серцево-судинного ризику в подальшому [2]. В дослідженнях за участю дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, дисліпідемія та підвищений коефіцієнт атерогенності (КА) розглядався як один з провідних факторів розвитку атеросклерозу [3]. У дітей з ЮІА запальні цитокіни також порушували синтез та кліренс ліпопротеїнів, що сприяє підвищенню атеросклеротичного ризику [2, 4].

Сучасний підхід до лікування ЮІА базується на застосуванні традиційних базисних протиревматичних препаратів (ТБПРП), таких як метотрексат (МТТ), та біологічних препаратів таргетної терапії, таких як фактор некрозу пухлини α (ФНП-α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [5]. МТТ вважається препаратом вибору в базисній терапії, проте у деяких випадках він не здатний забезпечити достатнього контролю перебігу захворювання [2]. Діючими рекомендаціями EULAR та ACR схвалений до застосування препарати імунобіологічної терапії, такі як адалімумаб (АДА) та тоцилізумаб (ТОЦ) [5, 6].

За даними [7], ТОЦ у дорослих та дітей асоціюється з підвищенням рівня загального холестерину

(ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) [7]. АДА має більш нейтральний вплив на ліпідний спектр крові, а МТТ у багатьох роботах розглядається як препарат з менш вираженим впливом на ліпідний профіль порівняно з імунобіологічними препаратами (ІБП), хоча і не досягає повної метаболічної нейтральності [2]. Так як більшість розглянутих досліджень спрямовувались на оцінку клінічної ефективності та досягненні ремісії, зміни ліпідного спектру крові розглядались як вторинні клінічні результати, що створює значну прогалину у доказовій базі серцево-судинного ризику у дітей з ЮІА. Порівняльна оцінка впливу базисних та імунобіологічних препаратів на ліпідний спектр крові та аналіз зв'язків клінічних проявів активності захворювання з дисліпідемією незалежно від виду лікування, за нашою думкою, може мати безпосереднє практичне значення для персоналізації лікувальних стратегій та профілактики віддалених кардіоваскулярних ускладнень у дітей з ЮІА.

Мета дослідження полягає у комплексній оцінці та порівнянні впливу різних варіантів терапії, а саме МТТ, АДА та ТОЦ, на ліпідний спектр крові у дітей з ЮІА для визначення потенційних метаболічних наслідків цих препаратів.

2. Матеріали і методи

Дослідження являє собою ретроспективно-проспективний аналіз пацієнтів із ЮІА, які перебували на лікуванні у кардіоревматологічному відділенні КНП «КМДКЛ №1» м. Києва в період з 2019 по 2023 рік. У дослідження було включено 120 пацієнтів обох статей віком від 0 до 18 років із діагнозом ЮІА, встановленим згідно з критеріями ILAR (2001) [8].

Критеріями включення до дослідження були:

1. Встановлений діагноз ЮІА.
2. Прийом ІБП щонайменше 3 місяці, що надавало можливість включення пацієнта до I досліджуваної групи;
3. Прийом синтетичного ТБПРП у вигляді МТТ щонайменше 1 рік без прийому ІБП до чи під час дослідження, що надавало можливість включення пацієнта до II досліджуваної групи;
4. Відсутність супутньої патології, що негативно впливає на функціональний стан серцево-судинної системи.
5. Інформована згода дітей та їх батьків або офіційних опікунів на участь у дослідженні.

Критеріями виключення дітей з дослідження було виявлення супутньої патології, що має негативний вплив на функціональний стан серцево-судинної системи, а також відмова дітей чи їх батьків від участі у дослідженні.

До складу I досліджуваної групи увійшло 90 дітей (медіана віку 12 років (8,0–15,0), частка дівчат – 49%), в лікуванні яких застосовувалась імунобіологічна терапія. I група була розподілена на підгрупи – Іа група, що приймала АДА (далі по тексту – група АДА) та Іб група, що приймала ТОЦ (далі – група ТОЦ). Медіана віку дітей у групі АДА становила 12,5 років (8,0–15,0), частка дівчат становила 43%.

У групі ТОЦ медіана віку була 11,5 років (7,0–15,0), частка дівчат становила 60%. АДА вводився підшкірно параумбілікально у дозі 20 мг (при масі тіла менше 30 кг) або 40 мг (при масі тіла більше 30 кг) 1 раз на 2 тижні. Терапію ТОЦ проводили шляхом внутрішньовенної інфузії: 8 мг/кг (при масі тіла більше 30 кг) або 12 мг/кг (якщо маса тіла менше 30 кг) 1 раз у 2 тижні.

II досліджувана групу склали 30 пацієнтів з ЮІА, що отримували виключно МТТ (далі – група МТТ) у дозі 10-20 мг/м^2 ППТ 1 раз на тиждень підшкірно або перорально та ніколи не приймали ІБП. Медіана віку групи МТТ становила 11,0 років (8,0–15,0), частка дівчат склала 60%. В групах АДА та ТОЦ 88% пацієнтів отримували МТТ в анамнезі, водночас група МТТ включала лише пацієнтів на монотерапії МТТ.

Для вирішення поставленої мети усі пацієнти проходили стандартне клініко-лабораторне обстеження, яке включало оцінку активності захворювання за шкалою JADAS27. Для аналізу показників ліпідного спектра ЗХ, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛДНЩ), ТГ та КА виконувався біохімічний аналіз крові натще. Показники визначали у двох часових точках – на момент дебюту захворювання та через 3 місяці перебування в стані фармакологічної ремісії.

Критерії дисліпідемії визначались згідно з діючими міжнародними рекомендаціями Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (NHLBI, 2011) [9].

Статистичний аналіз проводився за допомогою R (версія 4.4.3) у середовищі обробки RStudio 2025.09.1+401 (Posit Software ©). Для описової статистики безперервні змінні наводились як медіана з міжквартильним інтервалом (Q1-Q3). Для порівняння показників між групами застосовувався критерій Краскела-Уолліса, а при виявленні значущості – пост-хок тест Данна з поправкою Бенджаміні-Хохберга. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою χ^2-критерію Пірсона. Кореляційний аналіз проводили за методом Спірмена і інтерпретували коефіцієнт за класифікацією:

– < 0,10 – кореляція відсутня,
– 0,10–0,30 – слабка кореляція,
– 0,30–0,50 – помірна кореляція,
– 0,50–0,70 – середня кореляція,
– 0,70–1,0 – сильна кореляція.

Значущими вважались лише коефіцієнти з $p < 0,05$. Для візуалізації кореляційних зв'язків між змінними використовувались теплові карти.

Усі пацієнти та/або їхні батьки або офіційні опікуни надали свою письмову інформовану згоду відповідно Гельсінської декларації прав людини. Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Протокол №11 від 26.12.2019 р.).

3. Результати дослідження

У дослідження було включено 62 дівчинки та 58 хлопчиків (52% та 48%, відповідно). Медіана віку

(табл. 1) дорівнювала 12 років, міжквартильний інтервал складав від 8 до 15 років, без статистично значущих відмінностей між групами. Вік дебюту захворювання (табл. 1) також достовірно не відрізнявся, медіана склала 6 років у загальній когорті. Пацієнти жіночої статі переважали у групах ТОЦ і МТТ (по 60%) порівняно з АДА (43%), однак ці відмінності були статистично незначними. Індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 1) не відрізнявся між групами, медіана склала 18,23 кг/м^2.

Варіанти перебігу ЮІА статистично відрізнялись між групами ($p < 0,001$). Більшість пацієнтів груп АДА і МТТ мали олігоартикулярний варіант (57% та 60%, відповідно), тоді як група ТОЦ була представлена виключно системним варіантом ЮІА (37%). Поліартикулярний варіант був присутній у 39% загальної вибірки пацієнтів (табл. 1).

Тривалість захворювання (табл. 1) була найбільшою у групі АДА (медіана 4,7 років) і найменшою у групі ТОЦ (2,3 роки). Різниця тривалості захворювання між досліджуваними групами демонструвала тенденцію до набуття статистичної значущості ($p = 0,072$).

Медіана тривалості прийому АДА (табл. 1) на момент включення у дослідження становила 1,6 років (0,7-3,0), ТОЦ – 0,95 років (0,5–1,9). Статистично достовірної різниці між групами виявлено не було.

Медіана тривалості прийому МТТ (табл. 1) була найбільшою у групах АДА і становила 3,15 років (2,0-6,0). В групі МТТ медіанна тривалість склала 3 роки (1–5), в той час як цей показник у групі ТОЦ був помітно меншим – 0,95 років (0,5–1,9).

Показник використання глюкокортикостероїдів (ГКК) в анамнезі (табл. 1) також демонстрував значущу різницю при порівнянні досліджуваних груп ($p < 0,001$). 100% досліджуваних групи МТТ не отримували системних ГКК, в той час як більшість пацієнтів з групи АДА та ТОЦ потребували використання ГКК в анамнезі (70% та 57%, відповідно).

При аналізі клінічних характеристик на дебюті захворювання було виявлено, що рівень активності за шкалою JADAS27 (табл. 2) достовірно відрізнявся між групами терапії. Більшість пацієнтів у групах АДА (63%) та МТТ (57%) мали середній рівень активності за JADAS27. У той час група ТОЦ характеризувалась найбільшою часткою пацієнтів з високим рівнем активності (50%), тоді як у групах АДА та МТТ частка таких пацієнтів становила 5% та 17% відповідно.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів залежно від терапії, Me [Q1;Q3]

Показник	АДА (n = 60)	ТОЦ (n = 30)	МТТ (n = 30)	Загалом (N = 120)	p-значення[1]
Вік, роки	12,5 [8,0;15,0]	11,5 [7,0;15,0]	11,0 [8,0;15,0]	12,0 [8,0;15,0]	0,9
Вік дебюту ЮІА	6,0 [3,0;9,5]	8,0 [3,5;11,0]	6,0 [3,5;10,0]	6,0 [3,0;10,0]	0,6
Стать, жінки	26/60 (43%)	18/30 (60%)	18/30 (60%)	62/120 (52%)	0,2
ІМТ, кг/м^2	17,89 [15,98;20,98]	18,55 [16,26;21,45]	18,98 [15,31;21,23]	18,23 [15,93;21,10]	0,6
Варіант перебігу ЮІА					
Системний	0/60 (0%)	11/30 (37%)	0/30 (0%)	11/120 (9,2%)	< 0,001
Олігоартикулярний	34/60 (57%)	10/30 (33%)	18/30 (60%)	62/120 (52%)	
Поліартикулярний	26/60 (43%)	9/30 (30%)	12/30 (40%)	47/120 (39%)	
Тривалість захворювання, роки	4,7 [2,4;8,0]	2,3 [1,0;6,0]	4,0 [2,5;5,0]	4,0 [2,0;7,0]	0,072
Використання ГКК в анамнезі					
Ні	18/60 (30%)	13/30 (43%)	30/30 (100%)	61/120 (51%)	< 0,001
Так	42/60 (70%)	17/30 (57%)	0/30 (0%)	59/120 (49%)	
Тривалість прийому ІБП, роки	1,6 [0,7;3,0]	0,95 [0,5;1,9]	–	1,2 [0,60;3,0]	0,073
Тривалість прийому МТТ, роки	3,15 [2,0;6,0]	1,3 [0,6;3,0]	3,0 [1,0;5,0]	3,0 [1,15;5,5]	0,004

Примітка: [1] – для кількісних змінних – тест Краскела-Уолліса; для категоріальних змінних – тест Пірсона (χ^2)

У період ремісії (табл. 2) також була виявлена статистично достовірна різниця в розподілі рівнів активності ЮІА. Пацієнти в усіх досліджуваних групах досягли неактивного захворювання або низької активності за JADAS27. Найбільша частка пацієнтів із неактивним перебігом спостерігалась у групі АДА і становила 63%, в той час як у групах ТОЦ та МТТ неактивності захворювання досягнули 37% та 27% пацієнтів відповідно. Низький рівень активності переважав у групі МТТ та ТОЦ (73% та 63%, відповідно), водночас цей показник у групі АДА становив 37%.

Таблиця 2

Активність ЮІА за шкалою JADAS27 в дебюті захворювання та в період ремісії, n/N (%)

Показник	АДА (n = 60)	ТОЦ (n = 30)	МТТ (n = 30)	Загалом (N = 120)	p-значення[1]
Оцінка активності за JADAS27 (дебют)					
Низька	19/60 (32%)	4/30 (13%)	8/30 (27%)	31/120 26%)	< 0,001
Середня	38/60 (63%)	11/30 (37%)	17/30 (57%)	66/120 (55%)	
Висока	3/60 (5%)	15/30 (50%)	5/30 (17%)	23/120 (19%)	
Оцінка активності за JADAS27 (ремісія)					
Неактивне захворювання	38/60 (63%)	11/30 (37%)	8/30 (27%)	57/120 (48%)	< 0,001
Низька	22/60 (37%)	19/30 (63%)	22/30 (73%)	63/120 (53%)	

Примітка: [1] – тест Пірсона (χ^2)

При оцінці показників ліпідного спектру крові (табл. 3) було встановлено, що на дебюті захворювання показники ЗХ, ХС ЛПНЩ та КА статистично достовірно не відрізнялись між досліджуваними групами. Медіана ЗХ становила 4,11 ммоль/л у групі МТТ, 4,21 ммоль/л у групі АДА та 4,25 ммоль/л у групі ТОЦ. Для ХС ЛПНЩ відповідні значення були 2, 55 ммоль/л, 2,67 ммоль та 2,53 ммоль/л відповідно. Показник КА також статистично не відрізнявся. У групі МТТ КА становив 2,72, у групі АДА – 2,84, і у групі ТОЦ – 2,91. Натомість у групі ТОЦ в дебюті захворювання відзначались вищі показники ТГ, які становили 1,45 ммоль/л та статистично достовірно відрізнялись від показників групи МТТ (1,49 ммоль/л) та 0,98 ммоль/л у групі АДА. Рівні ХС ЛПДНЩ теж були значно вищими у групі ТОЦ (0,65 ммоль/л) та статистично достовірно відрізнялись від показників груп МТТ (0,53 ммоль/л) та АДА (0,44 ммоль/л).

У ремісії були виявлені наступні зміни за показниками ліпідного спектру. Медіана ЗХ статистично достовірно відрізнялась між групами і становила 5,87 ммоль/л у групі МТТ, 4,27 ммоль/л в групі АДА та 5,57 – в групі ТОЦ, як і медіана показника ХС ЛПНЩ, що склала 4,43 ммоль/л в групі МТТ, 2,42 ммоль/л в групі АДА та 4,11 – в групі ТОЦ. Медіана показника ХС ЛПВЩ була найнижчою в групі МТТ та ТОЦ (0,90 ммоль/л та 0,85 ммоль/л відповідно). В групі АДА цей показник становив 1,24 ммоль/л. Подібну тенденцію демонстрували показники ТГ та ХС ЛПДНЩ. Медіана ТГ в групі МТТ та ТОЦ складала 1,51 ммоль/л та 1,38 ммоль/л відповідно, в той час як показник ТГ в групі АДА був найнижчим і склав 0,92 ммоль/л. Медіанні показники ХС ЛПДНЩ статистично достовірно відрізнялись між групами МТТ, ТОЦ та АДА і становили 0,68 ммоль/л, 0,60 ммоль/л та 0,40 ммоль/л відповідно. КА був найнижчим в групі АДА і становив 2,1, на відміну від групи ТОЦ (5,3) та групи МТТ, де він був найвищим (5,9).

Аналіз змін показників між дебютом та спостереженням виявив статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (табл. 3). У порівнянні з показником на дебюті захворювання, медіана ЗХ на момент спостереження підвищилась на 1,51 ммоль/л у групі МТТ та на 1,37 ммоль/л у групі ТОЦ, тоді як в групі АДА показник підвищився мінімально (0,10 ммоль/л). Показник ХС ЛПНЩ підвищився у групі МТТ на 1,82 ммоль/л, на 1,67 ммоль в групі ТОЦ, тоді як в групі АДА знизився на –0,13 ммоль/л. Зниження показника ХС ЛПВЩ було вираженим в групі МТТ (–0,23 ммоль/л) та ТОЦ (–0,26 ммоль), в той час як в групі АДА відзначалось підвищення медіани на 0,11 ммоль/л. Підвищення показників ТГ та ХС ЛПДНЩ порівняно з дебютом також спостерігалось в групі МТТ (0,23 ммоль/л та 0,10 ммоль/л), причому в групах АДА та ТОЦ різниці цих показників були близькими до нуля або негативними. Різниця показника КА біла найбільшою в групі МТТ (3,6 ммоль/л) та в групі ТОЦ (2,4 ммоль/л), в той час як різниця КА в групі АДА становила -0,5 ммоль/л порівняно з дебютом.

Таблиця 3

Ліпідний профіль у пацієнтів залежно від терапії, Me [Q1;Q3]

Показник	АДА (n = 60)	ТОЦ (n = 30)	МТТ (n = 30)	Загалом (N = 120)	p-значення[1]
1	2	3	4	5	6
на дебюті захворювання					
ЗХ, ммоль/л	4,21 [3,88;4,82]	4,25 [3,82;4,69]	4,11 [3,75;4,63]	4,19 [3,83;4,72]	0,4
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,11 [1,07;1,14]	1,09 [1,07;1,13]	1,10 [1,07;1,13]	1,10 [1,07;1,13]	0,6
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,67 [2,27;3,19]	2,53 [2,25;2,97]	2,55 [2,04;3,06]	2,60 [2,23;3,08]	0,4
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,44 [0,32;0,61]	0,65 [0,51;0,75]	0,53 [0,40;0,69]	0,50 [0,38;0,69]	< 0,001
ТГ, ммоль/л	0,98 [0,72;1,31]	1,45 [1,14;1,67]	1,19 [0,88;1,54]	1,11 [0,85;1,52]	< 0,001
КА	2,84 [2,48;3,27]	2,91 [2,50;3,37]	2,72 [2,36;3,27]	2,83 [2,46;3,27]	0,5

Продовження табл.3

1	2	3	4	5	6
в ремісії					
ЗХ, ммоль/л	4,27 [3,67;5,47]	5,57 [5,28;6,24]	5,87 [4,52;6,22]	5,28 [4,12;6,04]	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,24 [0,88;1,61]	0,85 [0,71;1,05]	0,90 [0,66;1,18]	1,0 [0,75;1,37]	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,42 [1,89;4,04]	4,11 [3,80;4,52]	4,43 [2,93;4,79]	3,80 [2,32;4,52]	< 0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,40 [0,30;0,53]	0,60 [0,53;0,68]	0,68 [0,48;0,77]	0,52 [0,36;0,68]	< 0,001
ТГ, ммоль/л	0,92 [0,69;1,22]	1,38 [1,24;1,59]	1,51 [1,06;1,71]	1,18 [0,84;1,52]	< 0,001
КА	2,1 [1,5;5,2]	5,3 [4,1;7,0]	5,9 [2,8;8,4]	4,3 [2,0;6,8]	< 0,001
Δ (різниця, дебют–спостереження)					
ΔЗХ, ммоль/л	0,10 [–0,63;0,84]	1,37 [0,50;2,18]	1,51 [0,37;2,31]	0,70 [–0,42;1,85]	< 0,001
ΔХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,11 [–0,24;0,52]	–0,26 [–0,42;–0,02]	–0,23 [–0,47;0,02]	–0,08 [–0,35;0,25]	< 0,001
ΔХС ЛПНЩ, ммоль/л	–0,13 [–0,97;1,14]	1,67 [0,94;2,27]	1,82 [0,18;2,58]	0,90 [–0,60;2,20]	< 0,001
ΔХС ЛПДНЩ, ммоль/л	–0,03 [–0,13;0,08]	–0,03 [–0,14;0,07]	0,10 [0,00;0,21]	0,01 [–0,13;0,11]	0,003
ΔТГ, ммоль/л	–0,05 [–0,28;0,17]	–0,01 [–0,27;0,14]	0,23 [0,00;0,47]	0,02 [–0,27;0,24]	0,004
ΔКА	–0,5 [–1,5;2,2]	2,4 [1,2;4,4]	3,6 [–0,1;5,5]	1,3 [–1,0;4,1]	< 0,001

Примітка: [1] – тест Краскела-Уолліса

На момент дебюту захворювання дисліпідемія була виявлена у 42% пацієнтів загальної когорти (табл. 4). Відносна частота виявлення цього стану суттєво варіювала між групами. Найвища частота дисліпідемії відзначалася у групі ТОЦ, де становила 60%. У групі МТТ дисліпідемія була визначена у 47% пацієнтів, а у групі АДА цей показник був найнижчим – 32%.

На фоні фармакологічної ремісії загальна відносна частота виявлення дисліпідемії зросла до 59%. У групі ТОЦ 96,7% пацієнтів мали ознаки дисліпідемії. У групі МТТ дисліпідемія була виявлена у 73% пацієнтів. На противагу цьому, в групі АДА частка пацієнтів з дисліпідемією порівняно з іншими групами залишалася значно нижчою і складала 33%.

Аналіз динаміки переходу демонстрував значні відмінності за групами досліджуваних. Збереження нормального ліпідного профілю (перехід Ні → Ні) було домінуючою тенденцією лише у групі АДА (58,4%). У групах ТОЦ та МТТ цей показник був суттєво нижчим (3,3% та 27% відповідно). Розвиток дисліпідемії (перехід Ні → Так) спостерігався найчастіше у групі ТОЦ (36,7%), а також у групі МТТ (27%), тоді як в групі АДА цей перехід відбувся лише у 10% пацієнтів.

Було виявлено, що регрес дисліпідемії (перехід Так → Ні) після терапії спостерігався лише у групі АДА (8,3%). У групах ТОЦ та МТТ жоден пацієнт, який мав дисліпідемію в дебюті захворювання, не перейшов у стан нормоліпідемії (0%). Збереження дисліпідемії (перехід Так → Так) було найбільш виражене у групі ТОЦ (60%) та групі МТТ (46%), тоді як у групі АДА ця динаміка спостерігалась у 23,3% пацієнтів.

Таблиця 4

Дисліпідемія до та після терапії в основних групах, n/N (%)

Показник	АДА (n = 60)	ТОЦ (n = 30)	МТТ (n = 30)	Загалом (N = 120)
Дисліпідемія (до)				
Ні	41/60 (68%)	12/30 (40%)	16/30 (53%)	69/120 (58%)
Так	19/60 (32%)	18/30 (60%)	14/30 (47%)	51/120 (42%)
Дисліпідемія (після)				
Ні	40/60 (67%)	1/30 (3,3%)	8/30 (27%)	49/120 (41%)
Так	20/60 (33%)	29/30 (96,7%)	22/30 (73%)	71/120 (59%)
Перехід				
Ні → Ні	35/60 (58,4%)	1/30 (3,3%)	8/30 (27%)	44/120 (37%)
Ні → Так	6/60 (10%)	11/30 (36,7%)	8/30 (27%)	25/120 (20,8%)
Так → Ні	5/60 (8,3%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	5/120 (4,2%)
Так → Так	14/60 (23,3%)	18/30 (60%)	14/30 (46%)	46/120 (38%)

За допомогою кореляційного аналізу Спірмена було виявлено статистично значимі зв'язки ($p < 0,05$) між клінічними, терапевтичними та лабораторними параметрами в когорті пацієнтів, що підкреслюють взаємозв'язок між запаленням, ліпідним метаболізмом та схемою лікування.

Активність хвороби за JADAS27 на момент ремісії продемонструвала прямі кореляції помірної сили з ТГ (ρ = 0,458, p < 0,001), ХС ЛПДНЩ (ρ = 0,408, p < 0,001), КА (ρ = 0,407, p < 0,001), ХС ЛПНЩ (ρ = 0,363, p < 0,001) та ЗХ (ρ = 0,349, p < 0,001). Водночас, було виявлено помірний обернений зв'язок між активністю ЮІА та ХС ЛПВЩ (ρ = –0,416, p < 0,001). Схожі зв'язки було виявлено для активності захворювання в дебюті захворювання: прямі помірної сили кореляції з ХС ЛПДНЩ ρ = 0,395, p < 0,001), ТГ (ρ = 0,395, p < 0,001), ЗХ (ρ = 0,391, p < 0,001), ХС ЛПНЩ (ρ = 0,349, p < 0,001) та обернений слабкий зв'язок із ХС ЛПВЩ (ρ = –0,254, p = 0,016). Також ми встановили наявність слабкого оберненого зв'язку прийому ГКК в анамнезі із атерогенними ліпідами (КА: ρ = –0,288, p = 0,006; ТГ: ρ = –0,226, p = 0,032; ХС ЛПДНЩ: ρ = –0,214, p = 0,043; ХС ЛПНЩ: ρ = –0,208, p = 0,049) та помірний прямий зв'язок із ХС ЛПВЩ (ρ = 0,302, p = 0,004).У підгрупі пацієнтів АДА (рис. 1) в ремісії було виявлено помірні прямі кореляції активності ЮІА із атерогенними показниками: ХС ЛПНЩ (ρ = 0,405, p < 0,001), ТГ (ρ = 0,460, p < 0,001), ХС ЛПДНЩ (ρ = 0,377, p = 0,003), КА (ρ = 0,475, p < 0,001) та ЗХ (ρ = 0,355, p = 0,005). Водночас, середньої сили обернений зв'язок спостерігався між активністю в ремісії та ХС ЛПВЩ (ρ = -0,519, p < 0,001). Аналогічна картина спостерігалася для активності захворювання в дебюті: слабкі та помірні прямі кореляції з ЗХ (ρ = 0,263, p = 0,043), ТГ (ρ = 0,345, p = 0,007) та слабкий обернений зв'язок із ХС ЛПВЩ (ρ = 0,235, p = 0,071). Також у групі АДА було виявлено статистично значущий помірної сили обернений зв'язок між прийомом ГКК терапії в анамнезі та атерогенними ліпідами: ХС ЛПДНЩ (ρ = -0,382, p = 0,003), ТГ (ρ = -0,389, p = 0,002) та КА (ρ = -0,267, p = 0,039). Водночас, спостерігалась слабка пряма кореляція з ХС ЛПВЩ (ρ = 0,282, p = 0,029). Варіант перебігу ЮІА в даній групі слабо позитивно корелював з ТГ (ρ = 0,242, p = 0,063) та помірно – з активністю захворювання в дебюті (ρ = 0,357, p = 0,005).

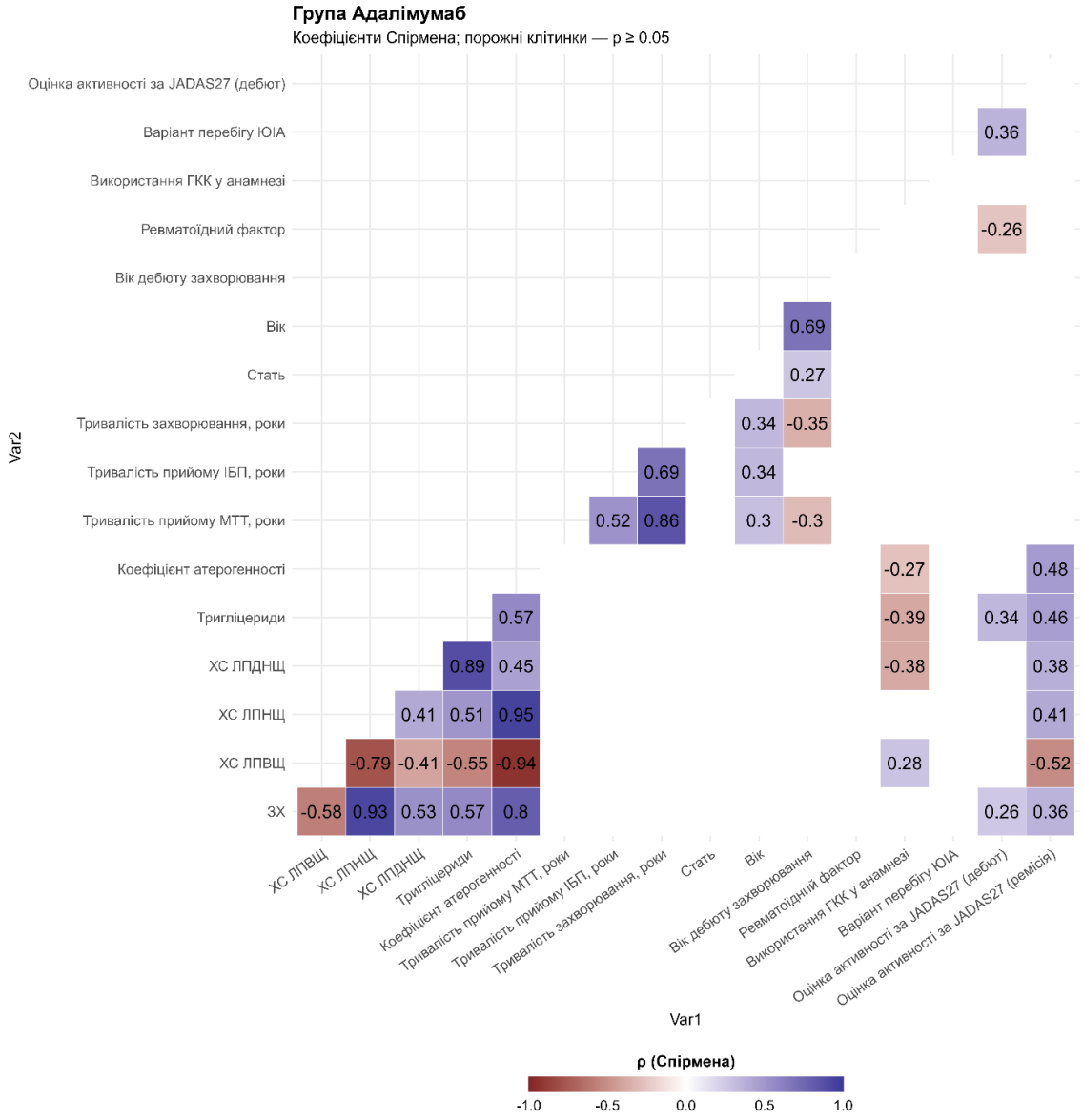

Рис. 1. Кореляційна матриця Спірмена для пацієнтів групи АДА

У групі ТОЦ (рис. 2) спостерігалась помірна обернена кореляція між варіантом перебігу ЮІА та рівнем ЗХ (ρ = –0,445, p = 0,014), а також між варіантом перебігу ЮІА та ХС ЛПВЩ (ρ = –0,423, p = 0,020).

Проведений кореляційний аналіз в групі пацієнтів МТТ (рис. 3), виявив сильні позитивні кореляції активності захворювання у пацієнтів в ремісії з усіма атерогенними ліпідними показниками: ЗХ (ρ = 0,469, p = 0,005), ХС ЛПНЩ (ρ = 0,523, p = 0,003), ХС ЛПДНЩ та ТГ (ρ = 0,627, p < 0,001). Також був виявлений сильний негативний зв'язок між активністю захворювання в ремісії та ХС ЛПВЩ (ρ = –0,614, p < 0,001).

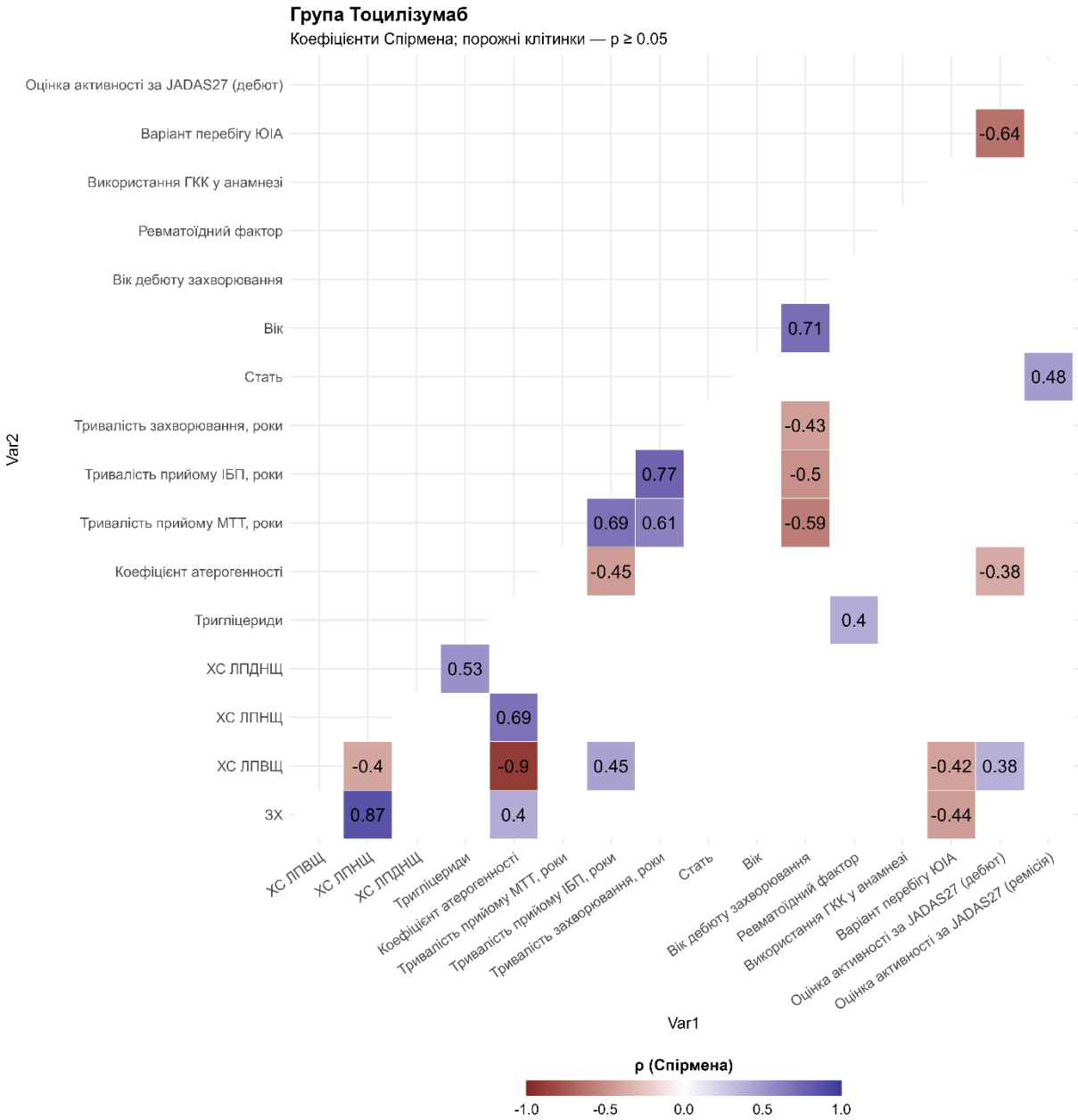

Рис. 2. Кореляційна матриця Спірмена для пацієнтів групи ТОЦ

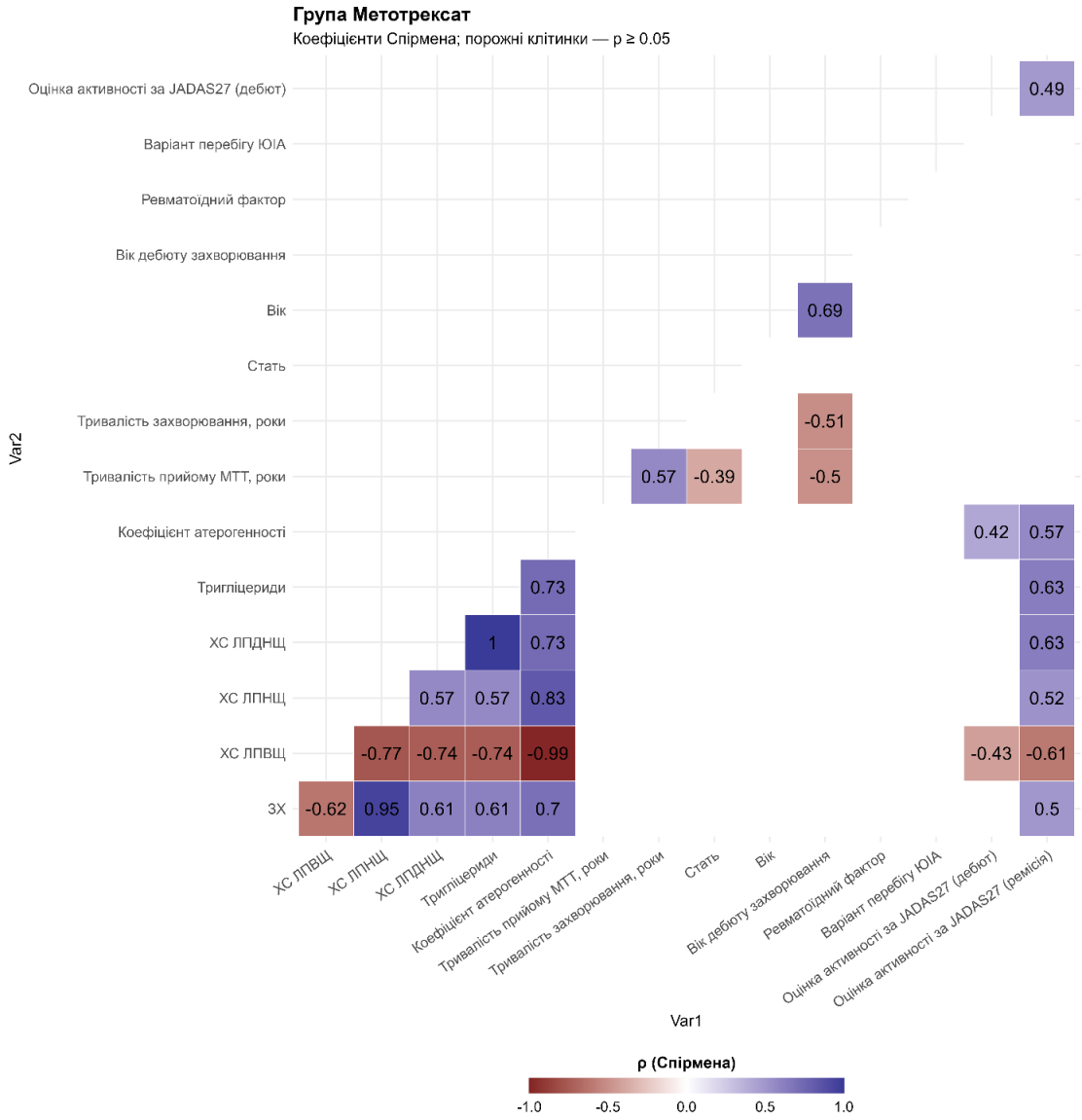

Рис. 3. Кореляційна матриця Спірмена для пацієнтів з групи МТТ

4. Обговорення результатів дослідження

Отримані дані підтверджують складні взаємозв'язки між запальним процесом, терапією та ліпідним спектром у дітей з ЮІА, існування «ліпідного парадоксу» при ЮІА та демонструють, що різні схеми лікування мають суттєвий вплив на ліпідний профіль пацієнтів навіть у стані фармакологічної ремісії.

Феномен «ліпідного парадоксу», що був описаний у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, характеризується зниженням рівнів ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ під час активної фази запального захворювання [7, 10, 11]. Дані нашої вибірки пацієнтів в дебюті захворювання частково підтверджують цей феномен. На момент дебюту, коли всі пацієнти в нашій когорті мали середній чи високий рівень активності за JADAS27 та перебували в стані активного запалення, між групами не було статистично значущих відмінностей у рівнях ЗХ, ХС ЛПНЩ та КА, що може вказувати на загальний пригнічуючий вплив системного запалення на синтез атерогенних ліпідів. Однак вже на цьому етапі ми спостерігали значущі відмінності між рівнями ТГ та ХС ЛПДНЩ, які були вищими у групі ТОЦ, що складалася виключно з пацієнтів із системним варіантом ЮІА. Це підкреслює, що системна форма захворювання, яка характеризується найвищим рівнем системного запалення та підтверджується високим рівнем активності за JADAS27 у 50% пацієнтів цієї групи, може мати суперечливий вплив на ліпідний обмін, зокрема на метаболізм ТГ, порівняно з оліго- та поліартикулярними варіантами. Це узгоджується з даними літератури, які вказують на те, що саме системний запальний процес є ключовим драйвером дисліпідемії при ЮІА [12].

Найбільш виразні відмінності між групами проявилися після досягнення фармакологічної ремісії. Незважаючи на низьку активність або неактивну стадію захворювання у всіх пацієнтів, ліпідний профіль досліджуваних відрізнявся залежно від схеми терапії. Група АДА продемонструвала найбільш сприятливий ліпідний профіль: рівні ЗХ та ХС ЛПНЩ залишилися на тому ж рівні, що й на дебюті, а показники ХС ЛПВЩ зросли. Навпаки, у групах ТОЦ та МТТ спостерігалося значне погіршення ліпі-

дного профілю: різке зростання ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ та КА на фоні зниження рівня ХС ЛПВЩ. Ці зміни призвели до суттєвого зростання поширеності дисліпідемії в групах ТОЦ (до 97%) та МТТ (до 73%), тоді як у групі АДА цей показник залишився практично незмінним (33%).

Важливим аспектом нашого дослідження є аналіз динаміки дисліпідемії. Було визначено, що лише в групі АДА спостерігався регрес дисліпідемії у 8,3% пацієнтів, тоді як у групах ТОЦ та МТТ жоден пацієнт не досяг нормоліпідемії після початку терапії. Це свідчить про те, що терапія на основі інгібіторів ФНП-α не лише запобігає подальшому погіршенню ліпідного профілю, але й має потенціал до його покращення [13, 14].

Кореляційний аналіз надав додаткові докази зв'язку між запаленням та ліпідним обміном. Виявлені помірні та сильні прямі кореляції між рівнем активності захворювання за JADAS27 та атерогенними ліпідами, а також обернений зв'язок з ХС ЛПВЩ, спостерігались як на дебюті, так і в ремісії. Це підтверджує, що і у стані ремісії залишковий запальний процес, який відображається в балах JADAS27, продовжує впливати на ліпідний метаболізм. Ці дані узгоджуються з іншими дослідженнями, які показують, що активність ЮІА є значущим фактором ризику розвитку дисліпідемії [2, 4, 16].

Обмеження дослідження. До обмежень дослідження належать ретроспективно-проспективний дизайн дослідження, що не дозволяє повністю виключити вплив змінних, які не контролювалися, а також нерівномірний розподіл варіантів перебігу ЮІА між групами порівняння, зокрема переважання системного варіанту в групі ТОЦ. Окрім того, відмінності в тривалості терапії між групами та відсутність оцінки впливу немодифікованих факторів ризику (наприклад, харчових звичок, спадковості) на ліпідний профіль також можуть вважатися обмежуючими факторами.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні рандомізованих контрольованих клінічних випробувань для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між терапією та динамікою дисліпідемії, а також у вивченні молекулярних механізмів, що лежать в основі виявлених відмінностей у впливі біологічних препаратів на метаболізм ліпідів. Довгострокове проспективне спостереження за пацієнтами дозволить оцінити клінічне значення цих змін з точки зору ризику розвитку серцево-судинних подій у дорослому віці.

Практичне значення результатів полягає у висновку, що інгібітори ФНП-α можуть бути більш безпечними з точки зору серцево-судинного ризику у дітей з ЮІА, ніж інші схеми терапії. Це відкриває можливість перегляду стандартних протоколів лікування для оптимізації довгострокового прогнозу. Рекомендується впровадження систематичного контролю ліпідного профілю у всіх пацієнтів з ЮІА, особливо тих, хто отримує терапію, відмінну від інгібіторів ФНП-α, щоб запобігти розвитку атерогенної дисліпідемії та знизити ризик серцево-судинних захворювань у цій уразливій популяції.

5. Висновки

1. У дітей з ЮІА хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, такі як МТТ, АДА та ТОЦ, мають достовірно різний вплив на ліпідний спектр крові, навіть у стані фармакологічної ремісії.

2. На момент дебюту захворювання між групами не було значущих відмінностей у рівнях ЗХ, ХС ЛПНЩ та КА. Було виявлено зниження рівнів ХС ЛПНЩ та ЛПВЩ у всіх групах, що узгоджується з наявністю феномену «ліпідного парадоксу». Водночас у групі ТОЦ вже на дебюті спостерігалися вищі рівні ТГ (1,45 ммоль/л) та ХС ЛПДНЩ (0,65 ммоль/л), порівняно з групами АДА (0,98 ммоль/л і 0,44 ммоль/л відповідно, $p < 0,001$) та МТТ (1,19 ммоль/л та 0,53 ммоль/л відповідно, $p < 0,001$).

3. У період фармакологічної ремісії групи ТОЦ і МТТ демонстрували погіршення ліпідного профілю:

– ЗХ зріс до 5,57 ммоль/л (ТОЦ) та 5,87 ммоль/л (МТТ),
– ХС ЛПНЩ підвищився до 4,11 ммоль/л (ТОЦ) та 4,43 ммоль/л (МТТ),
– ХС ЛПВЩ знизився до 0,85 ммоль/л (ТОЦ) та 0,90 ммоль/л (МТТ),
– КА досяг рівня 5,3 (ТОЦ) та 5,9 (МТТ).

У групі АДА ліпідний профіль залишався стабільним або покращувався: ХС ЛПВЩ зріс до 1,24 ммоль/л, а КА знизився до 2,1.

4. Частота дисліпідемії після терапії становила 97% у групі ТОЦ, 73% – у групі МТТ, і лише 33% – у групі АДА. Регрес дисліпідемії виявлено лише у групі АДА (8,3%), тоді як у групах ТОЦ та МТТ нормалізація ліпідного профілю не спостерігалася.

5. Кореляційний аналіз показав, що рівень активності ЮІА за шкалою JADAS27 у пацієнтів в ремісії прямо корелює з рівнями ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ЗХ та КА, а також обернено – з рівнем ХС ЛПВЩ.

6. Отримані дані свідчать, що інгібітори ФНП-α мають здатність не лише запобігати погіршенню, а й покращувати показники ліпідного профілю, тоді як інші препарати (інгібітори ІЛ-6 та МТТ) можуть посилювати атерогенні зміни. Це підкреслює необхідність регуляторного моніторингу ліпідного профілю у дітей з ЮІА, особливо при застосуванні МТТ або інгібіторів ІЛ-6.

Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Доступність даних

Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

Використання засобів штучного інтелекту

Автори користувались Consensus для попереднього пошуку рецензованих публікацій за ключовими запитами з метою виявлення релевантних джерел за останні 5 років. Усі знайдені джерела були додатково перевірені вручну шляхом переходу до оригінальних публікацій, оцінки їхньої методології та відповідності темі дослідження.

Інструмент ШІ допоміг сформулювати первинну базу джерел, однак остаточні висновки та інтерпретації були сформульовані виключно авторами на основі критичного аналізу відібраних публікацій.

Подяки

Автори щиро дякують науковому керівнику професору Марушко Тетяні Вікторівні за концептуальне керівництво, конструктивну критику та плідні дискусії під час роботи над дослідженням.

Внесок авторів

Олена Євгенівна Онуфреїв: термінологія, концептуалізація, методологія, формальний аналіз, розслідування, ресурси, написання – підготовка чернетки; **Єва-Емілія Богданівна Кульчицька**: перевірка, курування даних, написання – рецензування та редагування, візуалізація.

Література

1. Martini, A., Lovell, D. J., Albani, S., Brunner, H. I., Hyrich, K. L., Thompson, S. D., Ruperto, N. (2022). Juvenile idiopathic arthritis. Nature Reviews Disease Primers, 8 (1). https://doi.org/10.1038/s41572-021-00332-8

2. Zhao, W.-J., Deng, J.-H., Li, C.-F. (2023). Lipid profiles in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. Lipids in Health and Disease, 22 (1). https://doi.org/10.1186/s12944-023-01885-1

3. Drosos, A. A., Venetsanopoulou, A. A., Pelechas, E., Voulgari, P. V. (2024). Exploring Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. European Journal of Internal Medicine, 128, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.07.016

4. Aranda-Valera, I. C., Arias de la Rosa, I., Roldán-Molina, R., Ábalos-Aguilera, M. del C., Torres-Granados, C., Patiño-Trives, A. et al. (2020). Subclinical cardiovascular risk signs in adults with juvenile idiopathic arthritis in sustained remission. Pediatric Rheumatology, 18 (1). https://doi.org/10.1186/s12969-020-00448-3

5. Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L. et al. (2019). 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 Care & Research, 71 (6), 717–734. https://doi.org/10.1002/acr.23870

6. Horneff, G., Minden, K., Rolland, C., Daly, A. C. H., Borlenghi, C., Ruperto, N. (2023). Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Pediatric Rheumatology, 21 (1). https://doi.org/10.1186/s12969-023-00798-8

7. Fragoulis, G. E., Soulaidopoulos, S., Sfikakis, P. P., Dimitroulas, T., Kitas, G. D. (2021). Effect of Biologics on Cardiovascular Inflammation: Mechanistic Insights and Risk Reduction. Journal of Inflammation Research, 14, 1915–1931. https://doi.org/10.2147/jir.s282691

8. Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J. et al. (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. The Journal of Rheumatology, 31 (2), 390–392.

9. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report (2011). Pediatrics, 128 (5), S213–S256. https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107c

10. Fragoulis, G. E., Panayotidis, I., Nikiphorou, E. (2020). Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. Current Vascular Pharmacology, 18 (5), 431–446. https://doi.org/10.2174/1570161117666190619143842

11. Rigby, W. F. C., Lampl, K., Low, J. M., Furst, D. E. (2017). Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. International Journal of Rheumatology, 2017, 1–15. https://doi.org/10.1155/2017/9614241

12. Nasef, S. I., Abouzied, S. S. I. M., Elfiky, S. M., Zeiton, A. (2021). P008 Lipid profile disorders in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. Rheumatology, 60 (5). https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab722

13. Luo, Y., Ren, X., Weng, S., Yan, C., Mao, Q., Peng, D. (2021). Improvements in High-Density Lipoprotein Quantity and Quality Contribute to the Cardiovascular Benefits by Anti-tumor Necrosis Factor Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 8. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.765749

14. Jia, X., Yang, Z., Li, J., Mei, Z., Jia, L., Yan, C. (2024). The impact of biologic agents on cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: A meta analysis. PLOS ONE, 19 (8), e0306513. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306513

15. Mitra, S., Nandi, M., Mahato, S., Lahiri, D. (2024). Changes in biomarkers of lipid in juvenile idiopathic arthritis and its association with various disease parameters: a 6-month follow-up study. International Journal of Contemporary Pediatrics, 11 (6), 736–743. https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20241357

Received 15.09.2025
Received in revised form 19.10.2025
Accepted 10.11.2025
Published 30.11.2025

Онуфреїв Олена Євгенівна, Кафедра педіатрії, дитячої кардіології, ревматології та кардіохірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04209

Кульчицька Єва-Емілія Богданівна, Доктор філософії, Кафедра педіатрії, дитячої кардіології, ревматології та кардіохірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04209

***Corresponding author:** Yeva-Emiliia Kulchytska, e-mail: evaemiliakulchytska@nuozu.edu.ua*