

Страшок Л.А.^{1,2}, Павлова О.С.¹¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Визначення індексів ураження печінки APRI та FIB-4 score у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(3):154-159. doi: 10.22141/2224-0551.15.3.2020.204549

Резюме. *Актуальність.* Пошкодження печінки на ранніх етапах лікування ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) не має чіткої клінічної картини. Для визначення когорти дітей, які потребують подальшого обстеження печінки, актуальним є використання неінвазивних індексів діагностики. **Мета дослідження:** вивчити можливість використання неінвазивних індексів ураження печінки у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом. **Матеріали та методи.** Було обстежено 68 підлітків — 25 хлопчиків (36,8 %) та 43 дівчинки (63,2 %). Середній вік пацієнтів становив $13,3 \pm 0,3$ року. Всім підліткам проводились лабораторно-інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, печінкові проби (загальний білірубін та його фракції, холестерин, β -ліпопротеїди, АСТ, АЛТ), геморенальні проби, гострофазові показники (С-реактивний білок, антистрептолізин О, ревматоїдний фактор, ANA), УЗД органів черевної порожнини, УЗД суглобів, електрокардіографія та індекси ураження печінки APRI та FIB-4 score (у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом). **Результати.** Дослідження функції печінки визначили, що середні рівні показників загального білірубину, АСТ, АЛТ не перевищували лабораторну норму. Середні рівні холестерину були в межах нормальних в усіх групах. Середні значення β -ліпопротеїдів були підвищеними в усіх групах підлітків. Згідно з нашими дослідженнями, 44 % підлітків з ЮІА мають ознаки ураження печінки за результатами УЗД ще до лікування метотрексатом. **Висновки.** Отримані результати підтверджують значущість вивчених індексів для виявлення когорти дітей, які перебувають в зоні ризику та потребують ретельного моніторингу стану печінки при лікуванні ЮІА метотрексатом. Виявлено, що найбільш доцільним є використання індексів у комплексі та порівняння їх у динаміці.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; метотрексат; печінка; індекс APRI; FIB-4 score

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — гетерогенна група захворювань одного і більше суглобів тривалістю понад шість тижнів у дітей до 16 років нез'ясованої етіології [1]. ЮІА є діагнозом виключення та залишається найпоширенішим ревматичним захворюванням дитинства, етіологія якого невідома [2, 3]. Існували різні класифікаційні критерії для визначення певних клінічних підгруп ЮІА, та на сьогодні актуальною є класифікація Міжнародної ліги асоціацій ревматологів ILAR [4]. Для лікування ЮІА використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиметаболіки (метотрексат (MTX)) та імунобіоло-

гічну терапію. Незважаючи на активне обговорення в сучасній літературі використання імунобіологічної терапії, ефективність традиційної схеми лікування ЮІА з використанням НПЗП та метотрексату не втрачає актуальності. Це було також підтверджено нещодавнім масштабним дослідженням, що було проведене в Канаді, в якому проаналізовані дані за останні 5 років [5].

Відповідь пацієнтів на терапію метотрексатом неодноразово вивчалась в наукових дослідженнях. Та ще досі чітко не встановлені механізми і фактори ризику розвитку побічних ефектів при лікуванні MTX. В деяких випадках це погіршує якість лікування та життя пацієнта, що може призвести до припинення

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Павлова Ольга Сергіївна, аспірант кафедри підліткової медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: ospavlova@mail.ua; контактний тел.: +38 (067) 688 72 02

For correspondence: Olga Pavlova, PhD Student at the Department of adolescent medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: ospavlova@mail.ua; contact phone: +38 (067) 688 72 02

Full list of author information is available at the end of the article.

використання препарату. Проте визначення кількості метаболітів МТХ в організмі не є легким завданням. Концентрації МТХ в плазмі швидко падають нижче фармакологічно ефективних рівнів, тому вони є ненадійними для прогнозування ефективності або токсичності МТХ у пацієнтів з ЮІА [6–9]. Метаболізм МТХ відбувається та впливає на функцію печінки та нирок. Тому саме вивчення функціонального стану цих органів є дуже важливим.

Актуальним є посилення уваги до використання неінвазивних біомаркерів дослідження стану печінки [10]. За наявності клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних порушень після виключення гепатиту доцільним є пошук новітніх біомаркерів і можливостей інструментальних досліджень для верифікації діагнозу. В сучасній науковій літературі підкреслюється інформативність використання як клінічних або біохімічних маркерів, що були вивчені в якомога більшій кількості досліджень, та створених на їх основі математичних індексів, так і новітніх маркерів фіброзу, апоптозу та запалення; а також використання найсучасніших технологій, таких як методи мікрочипів, протеоміка та глікоміка [11].

Критерії та важливість підвищення рівня АЛТ при терапії ЮІА метотрексатом не мають чіткого висвітлення в сучасній літературі. Існують дослідження, в яких показано, що підвищення АЛТ до лікування було найсильнішим предиктором ранніх і повторних підвищень АЛТ під час подальшої терапії. Рекомендований індивідуальний підхід до моніторингу підвищень АЛТ під час терапії ЮІА [12]. Пацієнти з ЮІА з високою кумулятивною дозою МТХ повинні ретельно контролюватися щодо розвитку фіброзу печінки [13]. Але для визначення групи дітей, яким необхідно ретельно моніторувати стан печінки для запобігання розвитку патологічних порушень, є доречним використання математичних індексів, критерії використання яких при ЮІА ще підлягають вивченню [14–18]. В науковій літературі неодноразово доведено ефективність використання математичних індексів фіброзу порівняно з еластографією печінки та морфологічним дослідженням печінки при лікуванні вірусних гепатитів [24, 25]. Застосування тих самих індексів фіброзу печінки при лікуванні пацієнтів з ЮІА ще недостатньо вивчено. Використання морфологічних досліджень печінки у підлітків з ЮІА є небезпечним та не може бути застосовано як скринінговий метод всім пацієнтам. Використання еластографії печінки у пацієнтів з ЮІА при лікуванні метотрексатом [26] досліджувалось як порівняно з морфологічним дослідженням печінки [27], так і згідно з кумулятивною дозою метотрексату [28, 29] і також порівнювалось з математичними індексами [30]. Тобто доцільним є визначення когорти пацієнтів, які потребують більш ретельного обстеження за допомогою неінвазивних, доступних у щоденній практиці математичних індексів ураження печінки.

Мета дослідження: вивчити можливість використання неінвазивних індексів ураження печінки у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом.

Матеріали та методи

Було проведено проспективне контрольоване дослідження 68 підлітків, які у 2017–2019 рр. перебували на лікуванні у відділенні кардіоревматології державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України» з діагнозом «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮА; M08 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду).

Критерії включення: підлітки, хворі на ЮІА (з олігоартритом та поліартритом).

Критерії виключення: вік молодше 10 років, прийом сульфасалазину.

Діагноз «ювенільний ідіопатичний артрит» встановлювався згідно з Наказом МОЗ України від 22.10.2012 р. № 832 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит». Лікування усім дітям проводилось відповідно до цього ж наказу.

Всім підліткам проводились лабораторно-інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, печінкові проби (загальний білірубін та його фракції, холестерин, β -ліпопротеїди, АСТ, АЛТ), геморенальні проби, гострофазові показники (С-реактивний білок, антистрептолізин О, ревматоїдний фактор, ANA), УЗД органів черевної порожнини, УЗД суглобів, електрокардіографія та інші.

Розрахунок індексів проводився за допомогою програми Microsoft Excel за загальноновизначеними формулами:

APRI — індекс співвідношення рівня АСТ та тромбоцитів (AST to Platelet Ratio Index): $[(AST/ULN\ AST) \times 100] / \text{Platelets} (10^9/L)$ [19];

FIB-4 score — (Fibrosis 4 Score): $(Age \times AST) / (\text{Plts} \times \sqrt{ALT})$ [20].

Для оцінки результатів дослідження діти були розподілені на чотири групи відповідно до отриманої кумулятивної дози (КД) під час лікування метотрексатом. До 1-ї групи увійшли діти з ЮІА, яким тільки було призначено МТХ, але вони ще його не отримували ($n = 18$), до 2-ї групи — діти, які отримували кумулятивну дозу МТХ менше ніж один грам ($n = 15$), до 3-ї групи — діти, які отримали від 1 до 3 грамів препарату ($n = 18$), та до 4-ї — діти, які отримали більше 3 грамів МТХ ($n = 17$).

Статистичну обробку матеріалів дослідження було проведено з використанням пакета програмного забезпечення Statistica 6.0 відповідно до загальноприйнятих стандартів математичної статистики. Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували one-way ANOVA, для розрахунку статистичної значущості — тест LSD. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Було обстежено 68 підлітків — 25 хлопчиків (36,8 %) та 43 дівчинки (63,2 %). Середній вік пацієнтів становив $13,3 \pm 0,3$ року. До дослідження увійшли діти, які хворіють на ЮІА як менше одного року, так і до десяти років. При аналізі даних виявлено, що в клі-

нічній симптоматиці у переважної більшості хворих відзначались такі скарги з боку системи травлення: нудота — 42,1 %, відрижка — 3,2 %, біль в епігастрії — 51,0 %, у пілородуоденальній зоні — 41,4 %, у правому підребер'ї — 37,7 %, біль в животі, пов'язаний із прийомом метотрексату, — 21,7 %. При пальпації живота біль у правому підребер'ї встановлено у 39,2 % обстежених, в епігастрії — у 31,9 %. Збільшення розмірів печінки при пальпації виявлено в 73,8 % підлітків. У всіх обстежених було виключено вірусний гепатит.

Дослідження функції печінки визначили, що середні рівні показників загального білірубину, АСТ, АЛТ не перевищували лабораторну норму. Середні рівні холестерину були в межах нормальних у всіх групах. Середні значення β -ліпопротеїдів були підвищені в усіх групах підлітків.

Результати біохімічних досліджень крові відповідно до кумулятивної дози подані в табл. 1.

У табл. 2 надані показники УЗД печінки відповідно до кумулятивної дози. Згідно з проаналізованими даними УЗД, саме в групі дітей, які не отримували МТХ, визначено найбільшу кількість хворих зі збільшенням печінки та підвищеною ехогенністю.

За даними УЗД печінки, в групі дітей, які не отримували МТХ, відзначається 44 % хворих зі збільшеними розмірами печінки та 16,7 % хворих з підвищеною

ехогенністю. Тобто, за показниками УЗД, найчастіше збільшення печінки та зміни її ехогенності відзначались ще до початку прийому МТХ. Після отримання препарату частота цих проявів зменшується вдвічі. Так, в групі дітей, які отримують до 1 г МТХ, відзначається 21,4 % хворих зі збільшенням печінки та 6,7 % з підвищенням ехогенності. В групі дітей, які отримують від 1 до 3 г МТХ, суттєвих змін не відзначається: збільшення печінки — в 22,2 % та підвищення ехогенності — в 5,6 %. В групі дітей, які отримують більше 3 г МТХ, — 20,4 % дітей зі збільшенням печінки та 11,8 % з підвищеною ехогенністю, що вдвічі більше порівняно з попередньою групою. Це може опосередковано свідчити про початкові ознаки фіброзування.

Для визначення когорти дітей, яким необхідно більш ретельно моніторувати стан печінки, актуальним є використання індексів ураження печінки відповідно до кумулятивної дози препарату. Значення індексів відповідно до кумулятивної дози метотрексату наведено в табл. 3.

Наведені у табл. 3 дані демонструють вірогідно більш високі показники індексу APRI при отриманні як 1 г ($p = 0,01$), так і 3 г ($p = 0,04$) метотрексату в досліджуваних групах підлітків з ЮІА порівняно з групою хворих, які не отримували препарат. Таким чином, цей індекс підвищується вже при досягненні курсової дози

Таблиця 1. Результати біохімічних досліджень у хворих з ЮІА

Групи хворих за кумулятивною дозою МТХ		Загальний білірубін (мкмоль/л)	Холестерин (ммоль/л)	-ліпопротеїди (г/л)	АСТ (Од/л)	АЛТ (Од/л)
1	Не отримували МТХ (n = 18)	15,60 ± 1,09	5,02 ± 0,15	8,48 ± 0,36*	25,10 ± 2,25	20,90 ± 1,97
2	КД МТХ менше 1 г (n = 15)	14,90 ± 0,92	5,27 ± 0,28	8,14 ± 0,58*	34,90 ± 2,65	30,10 ± 2,75
3	КД МТХ 1–3 г (n = 18)	15,40 ± 1,27	5,06 ± 0,20	7,67 ± 0,37*	30,50 ± 2,84	30,90 ± 4,22
4	КД МТХ більше 3 г (n = 17)	17,80 ± 1,71	5,23 ± 0,26	8,46 ± 0,71*	27,90 ± 1,94	28,40 ± 3,89
Норми показників		До 20,5	3,1–5,2	3,5–6,6	До 37	До 42

Примітка: * — $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Показники УЗД печінки відповідно до кумулятивної дози метотрексату, %

Показники УЗД печінки	Групи хворих за КД МТХ			
	Не отримували МТХ (n = 18)	Менше 1 г (n = 15)	1–3 г (n = 18)	Більше 3 г (n = 17)
Збільшення печінки	44,4	21,4	22,2	20,4
Підвищення ехогенності	16,7	6,7	5,6	11,8

Примітка: $p \leq 0,05$ — різниця між групою хворих, які не отримували МТХ, і тими, які отримували препарат у різних дозах.

Таблиця 3. Показники відповідно до кумулятивної дози метотрексату

Індекс	Групи хворих за КД МТХ			
	Не отримували МТХ (n = 18)	Менше 1 г (n = 15)	1–3 г (n = 18)	Більше 3 г (n = 17)
APRI	0,296 ± 0,031	0,431 ± 0,029 $p = 0,009$	0,354 ± 0,041	0,325 ± 0,033 $p = 0,042$
FIB-4 score	0,244 ± 0,028	0,288 ± 0,017	0,281 ± 0,024	0,323 ± 0,022 $p = 0,023$

Примітка: p — різниця між групою хворих, які не отримували МТХ, і тими, які отримували препарат в різних дозах.

метотрексату в 1 г та знову починає знижуватись після перевищення межі в 3 г. Тобто він може використовуватися для моніторингу стану печінки.

Аналіз даних у табл. 3 продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей індексу FiB-4 score як серед підлітків, які отримували до 1 г метотрексату, так і в групі хворих, які не отримували метотрексат ($p = 0,218$). Крім того, на фоні прийому метотрексату не знайдено вірогідної різниці щодо FiB-4 score при прийомі менше 1 г та від 1 до 3 г препарату ($p = 0,263$). Проте при подальшому аналізі виявлено статистично значущу відмінність FiB-4 score саме між третьою та четвертою групами підлітків, які отримують метотрексат у дозі менше 3 та більше 3 г ($p = 0,023$). Тобто підвищення FiB-4 score спостерігається тільки при перевищенні курсової дози в 3 г.

Таким чином, за нашими даними, при дослідженні динаміки неінвазивних індексів визначається їх неоднорідний характер та залежність від кумулятивної дози. Нами виявлено статистично значущу вірогідність зміни показників індексів при досягненні підлітками кумулятивної дози метотрексату 1 та 3 г.

Обговорення

Отримані результати підтверджують значущість вивчених індексів для виявлення когорти дітей, які перебувають в зоні ризику та потребують ретельного моніторингу стану печінки при лікуванні ЮІА метотрексатом. Виявлено, що найбільш доцільним є використання індексів у комплексі та порівняння їх у динаміці. В педіатричній практиці при лікуванні метотрексатом ЮІА не було виявлено тенденції до необоротних патологічних змін в печінці, особливо на ранніх етапах лікування. Але скринінгове обстеження печінки всім пацієнтам при кожному візиті є досить обґрунтованим. Для виявлення можливих фібротичних змін більш зручним, доступним та неінвазивним методом є використання саме індексів. Завдяки цим індексам можливо відстежувати стан печінки та лише за необхідності проводити більш поглиблене обстеження. За нашими даними виявлено, що найбільш показовим є індекс APRI — індекс співвідношення рівня АСТ та кількості тромбоцитів (AST to Platelet Ratio Index) [19]: $[(AST/ULN \text{ AST}) \times 100] / \text{Platelets} (109/L)$. Інформативність цього індексу підтверджена в літературі порівняно з еластографією та у різних вікових груп при лікуванні як ЮІА, так і інших захворювань.

Висновки

1. Згідно з нашими дослідженнями, 44 % підлітків з ЮІА мають ознаки ураження печінки за результатами УЗД ще до лікування MTX.

2. Визначення неінвазивних індексів ураження печінки APRI та FIB-4 Score свідчить про патологічні зміни в печінці.

3. Одночасне використання неінвазивних індексів є доцільним щодо раннього прогнозування патології печінки у підлітків з ЮІА, які отримують в терапії MTX, та їх спостереження в динаміці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів в написання статті: Страшок Л.А. — концепція та дизайн дослідження, написання тексту; Павлова О.С. — збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

1. Adriano LS, Fonteles MM, Azevedo MF, Beserra MP, Romero NR. Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2016;S0482-5004(16)00045-0. doi:10.1016/j.rbr.2015.11.004.
2. Akioka S. A better understanding of juvenile idiopathic arthritis with classification criteria. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2016;39(6):513-521. doi:10.2177/jsci.39.
3. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemain F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014;81(2):112-117. doi:10.1016/j.jbspin.2013.09.003.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
5. Chhabra A, Oen K, Huber AM, et al. Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Canadian Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;10.1002/acr.23922. doi:10.1002/acr.23922.
6. Hiraga Y, Yuhki Y, Itoh K, Tadano K, Takahashi Y, Mukai M. Pharmacokinetics and efficacy of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2004;14(2):135-142. doi:10.1007/s10165-004-0280-y.
7. Ravelli A, Di Fuccia G, Molinaro M, et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20(9):1573-1577.
8. Hornung N, Ellingsen T, Attermann J, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate (MTX): concentrations of steady-state erythrocyte MTX correlate to plasma concentrations and clinical efficacy. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1709-1715.
9. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3299-3308. doi:10.1002/art.24034.
10. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-384. doi:10.1016/j.jhep.2010.04.008.
11. Miller MH, Ferguson MA, Dillon JF. Systematic review of performance of non-invasive biomarkers in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2011;31(4):461-473. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02451.x.
12. Karlsson Sundbaum J, Eriksson N, Hallberg P, Lehto N, Wadelius M, Baecklund E. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis and elevated liver enzymes: A long-term follow-up of predictors, surveillance, and outcome in clinical practice. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(7):1226-1232. doi:10.1111/1756-185X.13576.

13. Lertnawapan R, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S. Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(2):214-221. doi:10.1111/1756-185X.13442.
14. Mushtaq S, Ghani E, Azam K, Hussain T. Comparison of chitinase-3-like protein 1, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, and fibrosis-4 index with shear-wave elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(3):357-362. doi:10.1097/MEG.0000000000001291.
15. Golabi P, Paik J, Hwang JP, Wang S, Lee HM, Younossi ZM. Prevalence and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among Asian American adults in the United States. *Liver Int.* 2019;39(4):748-757. doi:10.1111/liv.14038.
16. Kumar A, Vasdev V, Manrai M, Bhayana A, Hegde A, Arjun MN, Kishore K. Assessment of hepatic fibrosis in patients with rheumatoid arthritis on long-term methotrexate therapy using transient elastography. *Indian Journal of Rheumatology.* 2018;13(4):246-251. doi: 10.4103/injr.injr_92_18.
17. Kim SU, Kim BK, Park JY, et al. Fibrosis-4 index at diagnosis can predict all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective monocentric study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):70-77. doi:10.1080/14397595.2018.1558760.
18. Kim SU, Kim BK, Park JY, et al. O-024: Fibrotic Burden Assessed Using FIB-4 Is Significantly Associated with the Risk of All-Cause Mortality in Patients with Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis. *Modern rheumatology.* 2018(1):22-22.
19. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346.
20. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010;30(4):546-553. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x.
21. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(1):44-48. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.044.c.x.
22. Miyata M, Kuroda M, Unakami M, Tasaki K, Migita K, Ohira H. Validation of the fibrosis-4 (FIB-4) index in the diagnosis of liver disease of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2019;29(6):936-942. doi:10.1080/14397595.2018.1542962.
23. Lertnawapan R, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S. Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(2):214-221. doi:10.1111/1756-185X.13442.
24. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343-350. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018.
25. Ferraioli G, Tinelli C, Malfitano A, et al. Performance of real-time strain elastography, transient elastography, and aspartate-to-platelet ratio index in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(1):19-25. doi:10.2214/AJR.11.7517.
26. Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Med Clin (Barc).* 2011;137(14):637-639. doi:10.1016/j.medcli.2010.12.024.
27. Shomuradova SS, Alimov AV. Condition of hepatobiliary system in juvenile rheumatoid arthritis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;(7):38-42.
28. Arena U, Stasi C, Mannoni A, et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. *Dig Liver Dis.* 2012;44(2):149-153. doi:10.1016/j.dld.2011.08.013.
29. Kumar A, Vasdev V, Manrai M, Bhayana A, Hegde A, Arjun MN, Kishore K. Assessment of hepatic fibrosis in patients with rheumatoid arthritis on long-term methotrexate therapy using transient elastography. *Indian Journal of Rheumatology.* 2018;13(4):246-251. doi: 10.4103/injr.injr_92_18.
30. Park SH, Choe JY, Kim SK. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):588-592. doi:10.1016/j.jbspin.2010.02.024.

Отримано/Received 23.04.2020

Рецензовано/Revised 03.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2020 ■

Information about authors

Larysa Strashok, MD, PhD, Professor at the Department of adolescent medicine, Kharkiv medical academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine; Department of pediatrics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com
 Olga Pavlova, PhD Student at the Department of adolescent medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ospavlova@mail.ua; contact phone: +38 (067) 688 72 02

Страшок Л.А.^{1,2}, Павлова О.С.¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Определение индексов поражения печени APRI и FIB-4 score у подростков с ювенильным идиопатическим артритом

Резюме. Актуальность. Поражение печени на ранних этапах лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) не имеет четкой клинической картины. Для определения когорты детей, нуждающихся в дальнейшем обследовании

печени, актуально использование неинвазивных индексов диагностики. **Цель исследования** — изучить возможность использования неинвазивных индексов поражения печени у подростков с ювенильным идиопатическим артритом.

Материалы и методы. Обследовано 68 подростков — 25 мальчиков (36,8 %) и 43 девочки (63,2 %). Средний возраст пациентов составил $13,3 \pm 0,3$ года. Всем подросткам проводились лабораторно-инструментальные исследования: клинический анализ крови и клинический анализ мочи, печеночные пробы (общий билирубин и его фракции, холестерин, β -липопротеиды, АСТ, АЛТ), геморенальные пробы, острофазовые показатели (С-реактивный белок, антистрептолизин О, ревматоидный фактор, ANA), УЗИ органов брюшной полости, УЗИ суставов, электрокардиография и индексы поражения печени APRI и FIB-4 score (у подростков с ювенильным идиопатическим артритом). **Результаты.** Исследование функции печени определило, что средние уровни показателей общего билирубина, АСТ, АЛТ не пре-

вышали лабораторную норму. Средние уровни холестерина были в пределах нормальных во всех группах. Средние значения β -липопротеидов были повышены во всех группах подростков. Согласно нашим исследованиям, 44 % подростков с ЮИА имеют признаки поражения печени по результатам УЗИ еще до лечения метотрексатом. **Выводы.** Полученные результаты подтверждают значимость изученных индексов для выявления когорты детей, которые находятся в зоне риска и нуждаются в тщательном мониторинге состояния печени при лечении ЮИА метотрексатом. Выявлено, что наиболее целесообразным является использование индексов в комплексе и сравнение их в динамике.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; метотрексат; печень; индекс APRI; FIB-4 score

L.A. Strashok^{1,2}, O.S. Pavlova¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Determination of liver damage indices APRI and FIB-4 score in adolescents with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. Liver damage at the early stages of juvenile idiopathic arthritis treatment does not have a clear clinical picture. To identify children who need further liver examination, non-invasive diagnostic indexes can be used. The purpose was to study the possibility of using non-invasive liver damage indexes in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. **Materials and methods.** Sixty-eight adolescents were examined: 25 boys (36.8 %) and 43 girls (63.2 %). The average age of the patients was 13.3 ± 0.3 years. All adolescents underwent laboratory and instrumental studies: clinical blood test and clinical analysis of urine, liver tests (total bilirubin and its fractions, cholesterol, β -lipoproteins, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)), hemorenal tests, acute phase indicators (C-reactive protein, anti-streptolysin O, rheumatoid factor, antinuclear antibodies), abdominal ultrasound, joint ultrasound, electrocardiography and liver

damage indexes — APRI and FIB-4 score. **Results.** We have found that the average levels of total bilirubin, AST, ALT did not exceed the laboratory norm. Average cholesterol levels were within normal limits in all groups. The average values of β -lipoproteins were increased in all groups of adolescents. According to our studies, 44 % of adolescents with juvenile idiopathic arthritis have signs of liver damage according to the results of an ultrasound even before methotrexate treatment. **Conclusions.** The obtained results confirm the significance of the studied indexes for identifying children who require careful liver monitoring during juvenile idiopathic arthritis treatment with methotrexate. It was found that the most appropriate is the comprehensive use of indexes and comparing them in dynamics.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; liver; APRI; FIB-4 score