

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ОБЗОР)

А. Ю. Спиваковская — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии; **Ю. В. Черненко** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук; **Ю. М. Спиваковский** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук.

CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS OF BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (REVIEW)

A. Yu. Spivakovskaya — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate; **Yu. V. Chernenkov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science; **Yu. M. Spivakovsky** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 25.07.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Спиваковская А. Ю., Черненко Ю. В., Спиваковский Ю. М. Современные аспекты диагностики нарушений метаболизма костной ткани у детей с ювенильным идиопатическим артритом (Обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 422–427.

В обзоре рассматриваются вопросы диагностики изменений метаболизма костной ткани у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) через раскрытие патогенетических механизмов иммунопатологических нарушений, происходящих в организме. Показано, что своевременная и адекватная характеристика состояния минерализации костной ткани у больных ЮИА как индикатор системного катаболического процесса остается актуальной проблемой, влекущей необходимость широкого внедрения новых диагностических приемов. Через представление традиционных методов диагностики нарушений метаболизма костной ткани, их возможностей, достоинств и недостатков анализируются преимущества оценки уровня остеогенеза при учете целого ряда биохимических маркеров. Приводятся данные о развитии современных диагностических подходов к оценке остеопенических осложнений у детей с ЮИА, базирующихся на характеристике молекулярно-генетических мишеней процесса остеогенеза. **Вывод:** для проведения адекватной терапии и своевременной ее коррекции у детей с ЮИА уже на ранних этапах болезни необходимо осуществлять комплексное исследование по выявлению нарушений метаболизма костной ткани, проводя его в динамике и активно внедряя в практику современные и доступные методы диагностики остеопенических нарушений.

Ключевые слова: метаболизм костной ткани, методы диагностики, ювенильный идиопатический артрит.

Spivakovskaya AY, Chernenkov YV, Spivakovsky YM. Modern aspects of diagnosis of bone metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis (Review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 422–427.

The review deals with the diagnosis of changes in bone metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in terms of disclosure of the pathogenetic mechanisms of immunopathological disorders in the body. It is shown that timely and adequate characterization of the state of mineralization of bone tissue in patients with JIA — as an indicator of systemic catabolic process, remains an ongoing problem, entailing the need for large-scale introduction of new diagnostic techniques. Through the presentation of the traditional methods of diagnosis of bone metabolism, their capabilities, strengths and weaknesses, analyze the advantages of assessing the level of bone formation, taking into account a variety of biochemical markers. The data on the development of modern diagnostic approaches to the assessment of osteopenia complications in children with JIA, based on the characterization of molecular-genetic targets of the process of osteogenesis. **Conclusion:** for the adequate therapy and its timely correction in children with JIA in the early stages of the disease it is necessary to carry out a comprehensive study on the identification of metabolic disorders of bone, holding it in the dynamics, and actively introducing the practice of modern and affordable methods of diagnosis of osteopenic disorders.

Key words: bone metabolism, diagnostic methods, juvenile idiopathic arthritis

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) остается серьезной медико-социальной про-

блемой в ревматологии современного периода, занимая ведущее место в структуре неинфекционных заболеваний [1–5]. Ежегодно в России впервые регистрируется до 16,2 на 100 тыс. населения случаев ЮИА у детей [3, 6]. Распространенность ЮИА в разных странах составляет от 0,05 до 0,6% [6, 7].

Ответственный автор — Спиваковская Анна Юрьевна
Тел: +79276253551
E-mail: spivakovski65@mail.ru

У детей с ЮИА на фоне хронизации и прогрессирования заболевания быстро наступает инвалидизация, в том числе в связи с негативным влиянием развивающегося патологического процесса на метаболизм костной ткани. Наибольшие нарушения со стороны костной ткани отмечаются у детей в период интенсивного роста, что приводит к развитию вторичного остеопороза [8]. Наличие тесной патогенетической связи между процессами деструкции суставов и костной резорбции у детей с ЮИА обусловлено системными нарушениями иммунитета [4].

Развитие остеопенического синдрома как одного из осложнений ЮИА связано не только с особенностями течения самого заболевания, но и с проводимой патогенетической терапией [9, 10]. Формирование этого осложнения существенно сказывается на снижении качества, а в определенной мере и продолжительности жизни больных ЮИА [11]. Нарушения метаболизма костной ткани при ЮИА характеризуются не только развитием локальной (периартикулярной) остеопении, но и генерализованными процессами, сопровождающимися потерей костной массы [12, 13]. Остеопороз при ЮИА — по сути вторичная метаболическая остеопатия.

Периартикулярный, затрагивающий участки кости около пораженных суставов, остеопороз у детей с ЮИА считают ранним рентгенологическим признаком ревматоидного артрита, рассматривая его в качестве предиктора суставной деструкции. Развитие его связано с микроциркуляторными расстройствами, возникающими в зоне воспаления и приводящими к начальным проявлениям структурной перестройки костной ткани. Доказан факт корреляции степени выраженности периартикулярного остеопороза при ЮИА с уровнем провоспалительных цитокинов [14].

Генерализованный остеопороз при ЮИА — это индикатор выраженности процессов системного воспаления, лежащих в основе самого заболевания, так как характеризуется общим снижением минеральной плотности костной ткани во всех участках скелета, а у детей в основном затрагивает кортикальную (компактную) костную ткань [10, 12].

Своевременная диагностика изменений метаболизма костной ткани у детей с ЮИА, в основе которой лежит раскрытие механизмов иммунопатологических нарушений в макроорганизме, направлена на разработку новых современных методов профилактики и лечения таких больных.

В патогенетический механизм развития хронической воспалительной реакции при ЮИА заложен каскад биохимических и иммунологических процессов, регулируемых определенными гуморальными медиаторами [15]. Так, растворимые белки — цитокины, образуемые клетками макроорганизма в пиколярных концентрациях, воздействуя на определенные рецепторные структуры клетки, осуществляют регуляцию ее функций. Хронический воспалительный процесс при ЮИА характеризуется длительным течением, при котором периоды обострения перемежаются с ремиссиями, и на фоне усиления деструктивного компонента воспаления, становящегося преобладающим, наблюдается разрушение тканей макроорганизма. Этот сложный процесс определяется состоянием активности субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и других клеток, способных синтезировать различные цитокины. Цитокины в функциональном плане условно подразделяют на интерлейкины, хемокины, интерфероны, индукторы пролиферации и дифференци-

ровки, колониестимулирующие факторы и другие. Более грубое деление позволяет выделить среди них цитокины, принимающие участие в реакциях клеточного иммунитета — «провоспалительные» и обеспечивающие вспомогательный эффект в реакциях синтеза антител или аутоантител, тем самым проявляя противовоспалительную активность [16]. В условиях патологической активации клеток иммунной системы организма происходит нарушение баланса между уровнем продукции ими провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, что, возможно, является пусковым моментом в развитии патологии костной ткани при ЮИА. Известно, что ряд цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) способны активировать остеокласты и тем самым подавлять формирование новой костной ткани, стимулируя резорбционные процессы, а также ингибировать рост эндотелиальных клеток, в то время как другие цитокины (IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ) подавляют резорбцию кости посредством частичного торможения формирования остеокластов [15, 17].

Помимо прямого влияния самого патологического процесса при ЮИА (активность воспаления и обусловленная этим степень снижения физической активности), на развитие нарушений костного метаболизма воздействует и целый ряд других факторов: пол, возраст, генетическая предрасположенность, а также характер лекарственной терапии.

Особенности и выраженность остеопенических нарушений у детей с ЮИА тесно связаны с длительностью заболевания, степенью активности воспалительного процесса, тяжестью функциональных нарушений, характером проводимой терапии, и, что важно, глубина этих поражений в различных зонах скелета неравномерна.

Наиболее интенсивное снижение минеральной плотности костной ткани отмечают в первые годы болезни независимо от пола ребенка [8]. Ранее была установлена отрицательная связь между степенью инвалидизации и уровнем снижения минеральной плотности костной ткани и выявлено наличие прямой связи между активностью воспалительного процесса и степенью выраженности остеопороза [18]. Не вызывает сомнения и тот факт, что снижение минеральной плотности костной ткани коррелирует с рядом показателей (персистирующее увеличение СОЭ, высокий уровень СРБ, положительный ревматоидный фактор), свидетельствующих о быстро прогрессирующем течении ИЮА [19]. Доказанным можно считать наличие корреляционной связи между такими показателями, как уровень СРБ и количество IL-6 в синовиальной жидкости и в сыворотке крови больных ЮИА [8, 19]. В то же время рентгенологические изменения в кистях детей, больных ЮИА, коррелируют с тяжестью и скоростью прогрессирования патологического процесса [8, 14, 18].

Таким образом, своевременная и адекватная характеристика состояния минерализации костной ткани у больных ЮИА как индикатор системного кatabолического процесса остается актуальной проблемой, тесно связанной с постоянным внедрением новых диагностических методов оценки уровня метаболизма костной ткани.

Методы лабораторной диагностики нарушений метаболизма костной ткани. Среди методов диагностики и контроля нарушений метаболизма костной ткани особое место занимает денситометрия (измерение плотности костной ткани), позволяющая количественно характеризовать костные потери. Оценка минеральной плотности костной ткани

способствует диагностике остеопенических нарушений на ранних стадиях болезни. Методы костной денситометрии: рентгенологическая, изотопная, ультразвуковая, компьютерная томография.

В основе большинства методов оценки минеральной плотности костной ткани лежит феномен разности поглощения излучения костью и мягкими тканями. Рентгенологические методы, используемые в диагностике остеопороза, малоинформативны для оценки остеопенических нарушений у детей с ЮИА, так как регистрируют остеопению с потерей более 30% костной массы.

Существующие рентгеновские денситометры подразделяются на одноэнергетические (SPA — Single Photon Absorptiometry и SXA — Single Photon (X-ray) Absorptiometry) и двухэнергетические (DPA — Dual Photon Absorptiometry, DEXA, DXA — Dual Energy X-ray Absorptiometry), которые в свою очередь подразделяют на периферические (pDXA) и аксиальные (sDXA).

Одноэнергетические денситометры используются в скрининговых исследованиях для измерения минеральной плотности костей кисти, дистальных отделов костей предплечья или голени. Но получаемые данные по минеральной плотности костной ткани дистальных отделов не всегда адекватно отражают возрастные метаболические сдвиги.

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, основанная на использовании модификации двухфотонных радионуклидных денситометров, является наиболее распространенным методом исследования минеральной плотности костной ткани [15, 17]. Для объективности денситометрической оценки состояния костной ткани принято делать измерения в проксимальной части бедренной кости в области шейки и в поясничном отделе позвоночника.

«Золотым стандартом» среди методов костной денситометрии можно считать лучевую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA), основанную на измерении степени проницаемости кости для рентгеновских лучей.

В отличие от рентгеновской денситометрии костная ультрасонометрия позволяет оценить скорость прохождения звука через кость и единицу механической реакции кости. Для ультразвуковой денситометрии доступны проксимальные отделы периферического скелета: пяточная кость, надколенник, большеберцовая кость, фаланги пальцев кисти. Степень корреляции этих показателей с минеральной плотностью кости, оцениваемой при рентгеновской денситометрии, до конца не ясна, поэтому считается, что чувствительность этого метода ниже, чем DXA. Преимуществами ультразвуковой денситометрии являются низкая экономическая стоимость, отсутствие радиации и лучевых нагрузок, высокая скорость исследования.

Хотя денситометрия и является наиболее чувствительным методом выявления остеопороза, но она улавливает изменения в плотности костной ткани только через год и более и не пригодна для контроля состояния метаболизма костной ткани в динамике. Важным дополнением к денситометрии является оценка биохимических маркеров, характеризующих скорость и характер процессов метаболизма костной ткани.

Процесс ремоделирования костной ткани направлен на поддержание прочности кости. Для этого остеобласты активно синтезируют и выделяют в кровь целый ряд биологически активных веществ — белков,

цитокинов, факторов роста. Уровень этих веществ в сыворотке крови больного ЮИА отражает процессы формирования костной ткани [20].

Рутинными методами лабораторной диагностики остеопороза определяются следующие показатели: концентрация кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови или суточная экскреция кальция и фосфора с мочой, уровень оксипролина в моче.

Как правило, рутинные клинические лабораторные показатели долгое время остаются в пределах нормальных значений и не пригодны для ранней диагностики остеопенических расстройств. Большее значение может иметь оценка гормонального статуса больного ЮИА, которая включает исследование паратиреоидного гормона (ПТГ), половых стероидных и гонадотропных гормонов, витамина D, участвующего вместе с ПТГ и кальцитонином (КТ) в регуляции обмена кальция.

Долгое время к маркерам активности остеобластов относили показатель уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови, но, как известно, этот фермент присутствует не только в костной ткани, а представлен двумя изоферментами — костной и печеночной щелочной фосфатазой [21], поэтому специфичность и чувствительность данного маркера низкая [22]. Более точным маркером костного образования считается определение в крови остеокальцина — неколлагенового кальций связывающего белка с молекулярной массой 5700 Да, синтезируемого остеобластами и одонтобластами [23]. Определение в сыворотке крови уровня карбокси- и аминотерминальных пропептидов проколлагена I типа (P1CP и P1NP), образующегося в процессе его синтеза методом иммуноферментного анализа (ИФА), позволяет судить о способности остеобластов синтезировать коллаген I типа [22, 24].

К маркерам резорбции костной ткани относят главным образом фрагменты коллагена I типа и неколлагеновые белки (сиалопротеин и костную кислотную фосфатазу). Информативным считается определение уровня оксипролина, экскретируемого с мочой, образующегося при распаде коллагена [25], хотя до 40% оксипролина в моче не костного происхождения [26]. Тартрат-резистентную кислотную фосфатазу (ТРКФ) вырабатывают остеокласты в момент прикрепления к костной поверхности и высвобождения при этом лизосомальных ферментов, растворяющих кость, поэтому этот маркер резорбции костной ткани широко используется в диагностических целях. Адекватным диагностическим подходом является и определение в сыворотке крови пиридинолина и дезоксипиридинолина, образующегося при распаде коллагена I типа [27].

Особенно большое значение придать недавно открытой группе цитокинов (RAN-KL, OPG) и их рецепторов (sRANKL), принимающих существенное участие в регуляции цитокинзависимой резорбции костной ткани [28–30]. Растворимый лиганд рецептора активатора ядерного фактора транскрипции каппа-В (sRANKL) индуцирует дифференцировку остеокластов из мононуклеарных клеток в присутствии макрофагального колонистимулирующего фактора (M-CSF). Отмечают торможение остеокластогенеза за счет конкурентного ингибирования связывания sRANKL с RANKL. Продукция sRANKL, вырабатываемого остеобластами и активированными Т-лимфоцитами и стимулирующего образование зрелых остеокластов, регулируется многими медиаторами (факторами роста, цитокинами, пептидами,

гормонами), принимающими участие в иммунопатогенезе ЮИА, поэтому все чаще определение этих параметров используют в качестве биохимических маркеров активности процессов резорбции костной ткани в организме [31].

Свой вклад в развитие деструкции хряща и субхондральной кости при ЮИА вносят матриксные металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин, желатиназа), образующиеся в зоне инвазивного роста очага гиперплазии синовиальной ткани (паннуса), приводящего к разрушению суставного хряща и субхондральной кости. Матриксные металлопротеиназы (MMPs) играют важную роль в процессах тканевого ремоделирования, в том числе и при ЮИА. Они относятся к семейству цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, воздействующих на метаболизм компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Известно, что MMP-1 (интестинальная коллагеназа), синтезируемая фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами, принимает участие в деградации коллагеновых фибрилл в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [32]. Это приводит к появлению в зоне резорбции кости больших фрагментов деградации коллагена, состоящих из двух С-телопептидов одной молекулы коллагена I типа (фрагмент CTX–MMP). Последующее попадание этих фрагментов в кровоток и выведение с мочой позволяет диагностировать этот процесс. Так, продукты деградации коллагена I типа — С-телопептиды (CTX, бета-CrossLapsTM и альфа-CrossLapsTM) можно определять как в моче, так и в сыворотке с использованием существующих ИФА тест-систем [33]. Исследование этих показателей у детей с ЮИА является наиболее информативным для оценки состояния процессов регуляции остеокластогенеза. Продолжаются исследования по изучению вклада других металлопротеиназ в процесс деградации коллагена при ЮИА [34].

Оценка изменения биохимических маркеров метаболизма костной ткани в диагностике остеопенических нарушений при ЮИА — это ключевое дополнение к денситометрии. В отличие от последней она позволяет судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма в динамике. Своевременная оценка биохимических маркеров состояния костного метаболизма в крови и моче больных ЮИА детей позволяет, ориентируясь на эти своеобразные предикторы потери костной массы, определить риск развития остеопенических нарушений в будущем.

На примере изучения маркеров метаболизма костной ткани на фоне лекарственного остеопороза разрабатывается комплексный подход для адекватного отражения состояния процессов ремоделирования костной ткани, который может быть применен не только для диагностики остеопороза, но и для оценки эффективности проводимой антиостеопенической терапии [20, 35, 36].

Современные возможности диагностики остеопенических нарушений у детей с ЮИА. Современные методы диагностики остеопенических нарушений опираются на данные о молекулярно-биологических мишенях процесса остеогенеза. Одной из таких мишеней является секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 22,5 кДа — склеростин, который действует посредством связывания с Wnt-корцептором LRP5, тем самым предотвращая связывание молекул Wnt пути, играющего важную роль в регуляции гомеостаза костной ткани через

стимуляцию развития остеобластов [37]. Склеростин почти исключительно продуцируется в остеоцитах, а количественный учет уровня этого гликопротеина у больных ЮИА возможен в сыворотке крови, плазме, супернатантах клеточных культур методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Особое место в реализации остеопенического синдрома при ЮИА занимает анализ ряда наследственных факторов — генов, участвующих в регуляции метаболизма костной ткани. К таковым относятся ген рецептора витамина D₃ — VDR₃ и ген коллагена α I типа — COL1A1. К настоящему времени определены наиболее значимые для развития предрасположенности к остеопорозу мутации в этих генах — это нуклеотидные замены Sp1 в гене COL1A1 и Bsm1 в гене VDR₃ [38, 39]. При помощи полимеразной цепной реакции устанавливают состояние нормальных и патологических аллелей геномной ДНК лимфоцитов периферической крови больных. Доказано, что полиморфизм генов VDR₃ (Bsm1) и COL1A1 (Sp1) играет роль в процессах остеогенеза и ассоциирован с маркерами костного обмена [40, 41]. Но следует отметить недостаточную специфичность анализа полиморфизма гена VDR₃, так как есть данные, что его изменения обуславливают не только нарушения минерального обмена кости, но могут быть ассоциированы с рядом инфекционных, эндокринных и онкологических заболеваний [42–44].

Представляет интерес и комплексный подход к оценке цитокинового статуса детей, больных ЮИА, в сочетании с характеристикой полиморфизма генов, контролирующих уровень этих цитокинов. Более полная информация имеется о роли IL-1 в патогенезе воспалительно-дегенеративных изменений опорно-двигательного аппарата у детей с ЮИА [45, 46], поэтому есть сведения и о возможном полиморфизме гена, кодирующего синтез этого цитокина, а также о вкладе полиморфизма генов антагонистов рецептора IL-1 в реализацию нарушений метаболизма костной ткани у таких больных [47, 48]. В основе состояний, связанных с понижением минеральной плотности костной ткани, лежит избыточная активность остеокластов. Ключевым моментом активации этих клеток является цитокин семейства TNF [15, 17]. На настоящий момент известно несколько мутаций гена, кодирующего синтез цитокинов этого семейства, ассоциированных с рядом аутоиммунных, аллергических заболеваний [49]. Доказан факт, что при одинаковой кортикальной толщине индекс плотности костной ткани шейки бедра у носителей полиморфных генов, кодирующих TNF, различен. Так, полиморфизм Yerges 2009-го гена по 308-му нуклеотиду с заменой гуанинового основания (G) на адениновое (A) характеризуется резким снижением минеральной плотности костной ткани [50]. В целом для детей характерна высокая генетическая детерминированность процессов дезорганизации метаболического статуса костной ткани [44].

Таким образом, для проведения адекватной терапии и своевременной ее коррекции у детей с ЮИА уже на ранних этапах болезни необходимо осуществлять комплексное исследование по выявлению нарушений метаболизма костной ткани, проводя его в динамике и активно внедряя в практику современные и доступные методы диагностики остеопении.

References (Литература)

1. Vorobjev PA, Alekseeva EI, Bezmelnicina LY, et al. The study of epidemiology, drug therapy and functional status of

- patients with juvenile rheumatoid arthritis in Russia. Clinical pharmacology and pharmacoconomics 2011; (4): 74–75. Russian (Воробьев П.А., Алексеева Е.И., Безмельницына Л.Ю. и др. Изучение эпидемиологии, лекарственной терапии и функционального статуса пациентов с ювенильным ревматоидным артритом в России. Клиническая фармакология и фармакоэкономика 2011; (4): 74–75).
2. Kaladze NN, Sarchuk EV. Peculiarities in the structural-functional state of the bone-muscular system in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Health 2012; 4 (39): 52–56. Russian (Каладзе Н.Н., Сарчук Е.В. Особенности структурно-функционального состояния костно-мышечной системы у больных с ювенильным ревматоидным артритом. Здоровье 2012; 4 (39): 52–56).
3. Nasonov EL. Rheumatology in Russia in the beginning of XXI century. Therapeutic archive 2013; 85 (5): 4–7. Russian (Насонов Е.Л. Ревматология в России в начале XXI века. Терапевтический архив 2013; 85 (5): 4–7).
4. Alekseeva EI, Baranov AA, Vzarova TM, et al. Juvenile arthritis: clinical guidelines for pediatricians. Children rheumatology. Moscow: PediatrЪ, 2013; 120 p. Russian (Алексеева Е.И., Баранов А.А., Бзарова Т.М., и др. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. М.: ПедиатрЪ, 2013; 120 с.)
5. Bezmelnicina LY. Scientific substantiation of improvement of organization of medical aid to children with rheumatic diseases: PhD abstract. Moscow, 2014; 24 p. Russian (Безмельницына Л.Ю. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2014; 24 с.)
6. Nasonov EL, Baranov AA, Erdes ShF, et al. State specialized rheumatic assistance to children and adults in the Russian Federation: The project of the Federal Target Program "Rheumatic diseases 2008–2012. Scientific-practical rheumatology 2007; (2): 4–7. Russian (Насонов Е.Л., Баранов А.А., Эрдес Ш.Ф. и др. Состояние специализированной ревматологической помощи взрослым и детям в Российской Федерации: проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.». Науч.-практич. ревматология 2007; (2): 4–7).
7. Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in the adult population of Russia and the USA. Rheumatology Science & Practice 2008; (4): 4–13. Russian (Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. Науч.-практич. ревматология 2008; (4): 4–13).
8. Strukov VI, Sergeeva-Kondrachenko MU, Strukova-Jouns OV, et al. Actual problems of osteoporosis. Ed. VI Strukov. Printing Rostra, 2009; 342 p. Russian (Струков В.И., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Струкова-Джоунс О.В. и др. Актуальные проблемы остеопороза / под ред. В.И. Струкова. Типография «Ростра», 2009; 342 с.)
9. Kaladze NN. Osteoporosis and URA. Taurida medikobiologikal vestnik 2004; (3): 6872–6876. Russian (Каладзе Н.Н. Остеопороз и ЮРА. Таврический медикобиологический вестник 2004; (3): 6872–6876).
10. Ostrovskiy AB, Otteva EN, Tarnavskaja TS. Osteoporosis rheumatoid arthritis. Far-Eastern medical journal 2012; (4): 142–144. Russian (Островский А.Б., Оттева Э.Н., Тарнавская Т.С. Остеопороз при ревматоидном артрите. Дальневосточный медицинский журнал 2012; (4): 142–144).
11. Pavlyshyn GA, Kovalchuk TA, Garijan TV. Functional state of musculoskeletal system in patients with juvenile rheumatoid arthritis children on the results of polling Ukrainian adapted version of the questionnaire CHAQ. Pediatrics. Eastern Europe 2013; (2): 13–23. Russian (Павлышин Г.А., Ковальчук Т.А., Гарижан Т.В. Функциональное состояние опорно-двигательного аппарата у больных ювенильным ревматоидным артритом детей по результатам анкетирования украиноязычной адаптированной версии опросника CHAQ. Педиатрия. Восточная Европа 2013; (2): 13–23).
12. Nasonov EL, Gukasjan DA, Nasonova MB. Immunopathology of rheumatoid arthritis and osteoporosis: new data. Osteoporosis and osteopathy 2000; (2): 4–7. Russian (Насонов Е.Л., Гукасян Д.А., Насонова М.Б. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные. Остеопороз и остеопатии 2000; (2): 4–7).
13. Smirnov AV, Karateev DE. Stage radiographic changes in the joints in rheumatoid arthritis. Rus Med Jour 2014; (7): 551–554. Russian (Смирнов А.В., Каратеев Д.Е. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите. РМЖ 2014; (7): 551–554).
14. Gerbel MN. Osteopaticeskii manifestations of juvenile rheumatoid arthritis in children based on clinical variants and therapy: PhD abstract. Samara, 2006; 20 p. Russian (Гербель М.Н. Остеометрические проявления ювенильного ревматоидного артрита у детей в зависимости от клинического варианта и проводимой терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2006; 20 с.)
15. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. Fundamentals of Osteoporosis. Amsterdam/Boston/ Heidelberg/London: Academic Press; 2010; 537 p.
16. Lebedev KA, Ponjakina ID. Immunology obrazraspoznaushchikh receptors (integrated immunology). Moscow: Book house «Librokom», 2009; 256 p. Russian (Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256 с.)
17. Dionyssiotis Y, editor. Osteoporosis. Croatia, 2012; 864 p.
18. Belyaeva LM. Joint Disease in children and adolescents. Minsk: BelMAPO, 2006; 60 p. Russian (Беляева Л.М. Болезни суставов у детей и подростков. Минск: БелМАПО 2006; 60 с.)
19. Kostik MM. Clinical and genetic factors affecting bone health in children with rheumatic diseases: PhD abstract. St. Petersburg, 2005; 24 p. Russian (Костик М.М. Клинико-генетические факторы, влияющие на состояние костной ткани у детей с различными ревматическими заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005; 24 с.)
20. Osteoporosis: Diagnostics, prophylaxis and treatment: a clinical recommendations / Under editor O. Lesnyak, L. Benevolensky. 2nd ed. M: GEOTAR-Media 2010; 272 p. Russian (Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / под ред. О. Лесняк, Л. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 272 с.)
21. Clinical biochemistry: classic University textbook / ed. VA. Tkachuk 2nd ed., corr. and supplementary). Moscow: GEOTAR-MED, 2004; 512 p. Russian (Клиническая биохимия: классический университетский учебник / под ред. В.А. Ткачука. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004; 512 с.)
22. Alehnovich LI. Characteristics of biochemical markers of bone metabolism. Recept (special issue) 2009; 17–25. Russian (Алехнович Л.И. Характеристика биохимических маркеров метаболизма костной ткани. Рецепт 2009 (специальный выпуск): 17–25).
23. Mesko D. Differential diagnosis by laboratory medicine. Ed. Springer, 2002; p. 319–321.
24. Garner P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. Clin Chem 2008; 54 (1): 188–196.
25. Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. J Endocrinol Invest 2005; 28 (10): 8–13.
26. Churilina AV, Moskaluk ON. Metabolic disorders of connective tissue in certain pathological conditions in children. Journal of child Health 2006; 1 (1): 47–49. Russian (Чурилина А.В., Москалюк О.Н. Нарушения метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. Здоровье ребенка 2006; 1 (1): 47–49).
27. Lila AM, Buderus YS. Some indicators of bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. Vestnik North-Western state medical University n.a. I.I. Mechnikov 2013; (4): 35–39. Russian (Лила А.М., Бутерус Е.С. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ревматоидным артритом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2013; (4): 35–39).
28. McClung Michael Role of RANKL inhibition in osteoporosis. Arthritis Research & Therapy 2007; 9 (1): 3–13.
29. Ainola M, Mandelin J, Liljeström M, et al. Imbalanced expression of RANKL and osteoprotegerin mRNA in pannus tissue of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (2): 240–6.
30. Wen-Feng Li, Shu-Xun Hou, Bin Yu, et al. Genetics of osteoporosis: perspectives for personalized medicine. Personalized Medicine 2010; 7 (6): 655–668.

31. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2012; 82: 3397–403.
32. Yi Dai Correlation of Circulating Matrix Metalloproteinase-3 and Osteopontin Levels with Postmenopausal Osteoporosis. *J Trauma Treat* 2013; 2 (3): 171–175.
33. Kuznecova LV, Zazerskaja IE, Sudakov DS. The role of evaluation of biochemical markers of bone metabolism in the control treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clinical and laboratory consulting board* 2008; 6 (25): 39–45. Russian (Кузнецова Л. В., Зазерская И. Е., Судаков Д. С. Роль оценки биохимических маркеров обмена в контроле лечения постменопаузального остеопороза. *Клинико-лабораторный консилиум* 2008; 6 (25): 39–45).
34. Ainola M, Li TF, Mandelin J, et al. Involvement of a disintegrin and a metalloproteinase 8 (ADAM8) in osteoclastogenesis and pathological bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 427–434.
35. Demidenko YL. The state of bone metabolism and its correction in and disseminated locally advanced prostate cancer: DSc abstract. Moscow, 2010; 40 p. Russian (Демиденко Ю. Л. Состояние костного обмена и его коррекция при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2010; 40 с.)
36. Iljina RY, Muhamedjanova LR, Uraikova EV. The changes of biochemical markers of bone metabolism in the background of drug osteoporosis in psychiatric patients. *Practical medicine* 2013; 1–2 (2): Actual problems of medicine. *Psychiatry. Rheumatology*. <http://pmarchive.ru/izmenenie-bioximicheskix-markerov-metabolizma-kostnoj-tkani-na-fone-lekarstvennogo-osteoporoza-u-psixicheski-bolnyx> (access on 20 June 2014) Russian (Ильина Р. Ю., Мухамеджанова Л. Р., Ураикова Е. В. Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани на фоне лекарственного остеопороза у психически больных. *Практическая медицина* 2013; 1–2 (2): Актуальные проблемы медицины. Психиатрия. Ревматология [доступ 20 июня 2014]. URL: <http://pmarchive.ru/izmenenie-bioximicheskix-markerov-metabolizma-kostnoj-tkani-na-fone-lekarstvennogo-osteoporoza-u-psixicheski-bolnyx>)
37. Didikina IS, Vetkova ES. Sclerostin and its role in the regulation of bone tissue metabolism. *Research-to-practice rheumatology* 2013; 3 (51): 296–301. Russian (Дыдыкина И. С., Веткова Е. С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани. *Научно-практическая ревматология* 2013; 3 (51): 296–301).
38. Harris SS, Pettel MS, Cole DEC. Association of collagen type 1 α 1 Sp1 polymorphism with five-year rates of bone loss in older adults. *Calcif Tissue Int* 2000; (66): 268–271.
39. Kostik MM, Smirnov AM, Demin GS, et al. Genetic polymorphisms of collagen type 1 α 1chain (COL1A1) gene increase the frequency of low bone mineral density in the subgroup of children with juvenile idiopathic arthritis. *EPMA J* 2013; 4: 15.
40. Vasileva TG, Kochetkova EA, Antonenko FF. Association gene collagen and vitamin D receptor with osteopenic syndrome in juvenile arthritis in children. *Pediatrics* 2008; 5 (87): 41–44. Russian (Васильева Т. Г., Кочеткова Е. А., Антоненко Ф. Ф. Ассоциация гена коллагена и рецептора витамина D с остеопеническим синдромом при ювенильных артритях у детей. *Педиатрия* 2008; 5 (87): 41–44).
41. Tyrtova DA, Erman MV, Tyrtova LV, et al. Osteoporosis in childhood and adolescence: the state of the problem: Message 1. *Vestnik of Saint Petersburg University* 2009; 2 (11): 164–177. Russian (Тыртова Д. А., Эрман М. В., Тыртова Л. В. и др. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы: Сообщение 1. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2009; 2 (11): 164–177).
42. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006; 43: 315–325.
43. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008; 42: 19–29.
44. Дворниченко МВ, Саприна ТВ, Некрасова АМ, Нечаев КА, Кондратьева ЕИ, Митриченко ДВ. Обзор молекулярно-генетических аспектов регуляции процессов ремоделирования костной ткани у детей. *Sintel* 2010 [доступ 10 июня 2014]. URL: <http://sintelresearch.com/ru/innovacii/7-remodelirovanie.html>
45. Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, et al. Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr*. 2009; 159 (9-10): 230–234.
46. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014; 66 (1): 125–135.
47. Geusens PP, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 242.
48. Walsh NC, Gravallesse EM. Bone remodeling in rheumatic diseases: a question of balance. *Immunol Rev* 2010; 233: 301–12.
49. Maruotti N, d'Onofrio F, Corrado A, Cantatore FP. TNF- α inhibition is not sufficient to avoid juxta-articular erosions in chronic arthritis? *Intern Emerg Med* 2012; 7: 15–20.
50. Yerges LM, Klei L, Cauley JA, et al. High-density association study of 383 candidate genes for volumetric BMD at the femoral neck and lumbar spine among older men. *Lakartidningen* 2006; 103 (40): 2972–5

УДК 616-007-053.1–053.31-07-084-085-089 (045)

Оригинальная статья

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БЕЗВОДНОГО ПРОМЕЖУТКА И ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У МАТЕРИ

Ю. В. Черненко — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, проректор по науке, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук; **В. Н. Нечаев** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук; **А. С. Лисицына** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, ординатор.

ASSESSMENT OF HEALTH STATE OF NEWBORNS DEPENDING ON DURATION OF WATERLESS INTERVAL AND INFECTIOUS PROCESS AT MOTHER

Yu. V. Chernenkov — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science*; **V. N. Nechaev** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science*; **A. S. Lisitsyna** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Attending Physician*.

Дата поступления — 1.09.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Черненко Ю. В., Нечаев В. Н., Лисицына А. С. Оценка состояния здоровья новорожденных в зависимости от длительности безводного промежутка и инфекционного процесса у матери. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10 (3): 427–431.