

КОСТНАЯ МАССА И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

М. М. КОСТИК^{1*}, М. М. МНУСКИНА², И. Н. МАКАРОВА³, Д. А. КУЗЬМИНА⁴,
Л. А. ЩЕПЛЯГИНА⁵, В. И. ЛАРИОНОВА⁶

¹ к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии;

² заведующая клинико-диагностической лабораторией СПб ГУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1»;

³ врач клинической лабораторной диагностики СПб ГУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1»;

⁴ к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Рос-Здрава;

⁵ профессор, д.м.н., зав. лабораторией экологии и профилактической педиатрии ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России

⁶ д.м.н., профессор, научный руководитель лаборатории с группой экогенетики молекулярной диагностики Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Исследование посвящено изучению состояния минеральной плотности кости (МПК) и костного метаболизма у детей с ювенильным идиопатическим артритом, связи нарушений костного метаболизма и формирования кости со степенью воспалительной активности, характером течения ювенильного артрита и проводимой терапией у 198 детей. Низкая МПК по отношению к хронологическому возрасту определялась при помощи двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L₁-L₄ (денситометр Hologic QDR 4500C, оснащённый педиатрической референсной базой) при Z-score < -2 SD у 36 детей (18,2%), 18 девочек (15,5%) и 18 мальчиков (21,9%). Девочки с низкой МПК принимали глюкокортикоиды (ГК) в 66,7% случаев, тогда как девочки с нормальной МПК в 26,5% случаев (p=0,002). Девочки с низкой МПК имели более низкие рост и вес, более ранний возраст дебюта и более высокие клинические и лабораторные показатели активности артрита. У девочек с низкой МПК более высокий уровень остеокальцина, тенденция к низкому уровню паратиреоидного гормона по сравнению с девочками без нарушений минерализации. У детей, получавших ГК, выявлены стереотипные изменения в виде достоверно более низких параметров минерализации, общего и ионизированного Са у мальчиков и достоверно более низких ВМС, ВМД, ВМДZ-score, Са общий, неорганический фосфор и общая щелочная фосфатаза у девочек. У пациентов с системным вариантом артрита выявлены более низкие параметры минерализации и темпы костного метаболизма по сравнению с пациентами с олигоарткулярным и полиарткулярным вариантами ЮИА. Независимыми предикторами снижения костной массы явились возраст дебюта (p<0,0001), продолжительность заболевания (p<0,0001), уровень гемоглобина (p=0,004), общего кальция (p=0,024), α2-глобулинов (p=0,046). Независимыми предикторами низкой МПК по отношению к хронологическому возрасту явились врачебная оценка по шкале ВАШ (p=0,024), СРБ (p=0,04), неорганический фосфор (p=0,05). Применение системных ГК повышало риск снижения МПК по отношению к хронологическому возрасту у пациентов с ЮИА (ОШ=1,96, 95%ДИ=0,76-5,05). Повышенный риск низкой МПК по отношению к хронологическому возрасту отмечался у детей с полиарткулярным (ОШ=2,53, 95%ДИ=0,66-9,65) и системным вариантами ЮИА (ОШ=3,16, 95%ДИ=0,73-13,76). Показатели воспалительной активности оказывают негативное влияние на темпы костного метаболизма, линейный рост и, соответственно, показатели минерализации скелета. Выявлена гетерогенность нарушений минерализации среди мальчиков и девочек, связанная с влиянием большего числа факторов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, минеральная плотность кости, маркеры костного метаболизма.



Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся разной степенью суставного поражения, функционального ограничения и снижения качества жизни. Важным патогенетическим звеном течения ЮИА следует считать изменения в костной ткани, встречающиеся как в дебюте артрита, так и в ходе его течения [1]. Изменения костной ткани, выявляемые в дебюте артрита, как правило, связаны с конституциональными (генетическими) особенностями метаболизма костной ткани, степенью нутритивной обеспеченности компонентами для её строительства (кальций, фосфор, витамин D, белок и т.д.). В ходе течения артрита добавляется влияние таких патогенетических факторов, как влияние хронического ревматического воспаления, характер проводимой терапии, степень функциональных ограничений, приводящих к уменьшению физической активности, необходимой для ремоделирования костной ткани [2]. Влияние факторов болезни приводит к уменьшению всасывания кальция, нарушению процессов гидроксилирования витамина D, сниже-

нию темпов ремоделирования костной ткани, приводящих к прогрессирующему снижению минеральной плотности кости (МПК) по отношению к хронологическому возрасту, формированию низкого пика костной массы и высокому риску развития остеопороза, особенно во взрослой жизни. Предшествующие исследования показывали связь нарушений метаболизма костной ткани со степенью воспалительной активности, возрастом дебюта артрита и стажем болезни [3]. В экспериментальных исследованиях показано, что сыворотка детей, страдающих полиарткулярной формой ЮИА, способна ингибировать дифференцировку остеобластов и активировать их апоптоз in vitro. Основной эффект связан с присутствием провоспалительных цитокинов в сыворотке пациентов с ЮИА [4]. Изменения костной ткани также связаны с наличием в сыворотке пациентов с полиарткулярным ЮИА повышенного уровня RANKL и пониженного соотношения OPG/RANKL [5]. Немаловажным следует считать влияние большого числа наследственных факторов на течение артрита, степень воспаления, эф-

* kost-mikhail@yandex.ru

фект от глюкокортикоидных препаратов и состояние костной ткани у пациентов с артритом [6, 7]. Пациенты с ЮИА могут оставаться со сниженной МПК во взрослой жизни при сохранении активности заболевания [8], тогда как при достижении ремиссии взрослые с этим заболеванием могут достигать параметров массы кости, сопоставимых с показателями МПК здоровых взрослых [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние костного метаболизма у детей с ЮИА и взаимосвязь нарушений костного метаболизма со степенью воспалительной активности, характером течения ювенильного артрита и проводимой терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 198 детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом, в возрасте от 1,5 до 17 лет, из них 82 мальчика (41,4%) и 116 девочек (58,6%). Средний возраст детей составил 11,00±4,55 года. Средний возраст дебюта 7,85±4,8 года, а средняя продолжительность заболевания составила 3,3±3,7 года. Пациенты с олигоарткулярным вариантом дебюта составили 112 человек (56,6%), из них 51 мальчик (45,5%) и 61 девочка (54,5%), с полиарткулярным вариантом 68 человек (34,3%), 24 мальчика (35,3%) и 44 девочки (64,7%), с системным вариантом 18 детей (9,1%), 7 мальчиков (38,9%) и 11 девочек (61,1%). Пациенты с олигоартритом, трансформировавшимся в полиартрит, были отнесены к полиарткулярному варианту.

Таблица 1.

Показатели воспалительной активности и костные биохимические маркеры у детей с ЮИА с низкой и нормальной МПК

Параметр	Мальчики (n=82)			Девочки (n=116)		
	МПК<-2SD (n=18)	МПК>-2SD (n=64)	p	МПК<-2SD (n=18)	МПК>-2SD (n=98)	P
Возраст, годы	10,98±4,67	10,67±4,56	0,24	10,33±4,65	11,63±4,6	0,21
Вес, кг	38,8±15,45	40,2±18,8	0,38	34,19±21,0	43,58±18,9	0,048
Рост, см	148,0±26,96	144,3±25,9	0,31	132,2±24,1	146,2±26,9	0,02
Возраст дебюта, г.	8,25±4,65	8,6±4,94	0,4	5,88±4,6	7,47±4,7	0,1
Утр. скован., мин	78,1±92,5	74,7±86,3	0,45	180,0±110,5	87,36±79,3	0,001
ЧПС 28	2,53±3,34	4,59±7,2	0,07	11,1±10,4	4,58±5,59	0,009
ЧБС 28	3,24±4,42	5,15±7,09	0,11	12,05±11,4	4,81±5,52	0,008
ЧПС 44	3,18±4,08	4,97±8,82	0,15	15,0±15,4	5,24±6,3	0,008
ЧБС 68	4,77±4,42	6,67±11,5	0,44	18,5±21,4	6,28±7,13	0,01
ВАШ, мм	33,6±22,14	32,6±21,2	0,44	66,9±23,1	37,3±19,64	0,00002
СИР	7,76±8,42	9,4±13,4	0,29	31,8±29,9	11,4±12,45	0,005
DAS	2,49±1,19	2,63±1,66	0,36	4,95±2,77	2,93±1,48	0,004
DAS 28	3,02±1,24	3,3±1,5	0,24	5,19±1,49	3,58±1,52	0,002
ФК	1,24±0,56	1,31±0,61	0,33	2,33±1,08	1,58±0,69	0,005
Гемоглобин, г/л	131,2±23,0	130,9±17,94	0,48	113,6±14,8	122,9±15,1	0,01
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	7,73±3,0	7,76±2,64	0,46	9,34±2,74	8,04±3,1	0,045
Тромбоциты,	285,4±130,7	282,3±86,3	0,46	371,0±157,6	274,4±94,8	0,01
СОЭ, мм/час	14,5±16,68	14,2±17,85	0,47	23,9±18,7	15,21±17,9	0,042
СРБ, мг/л	9,35±14,46	22,64±60,0	0,1	23,4±27,1	11,29±25,98	0,049
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,98±1,01	3,28±1,12	0,16	3,57±0,99	2,87±0,88	0,005
Альбумин, %	52,9±9,29	50,9±7,73	0,22	46,9±10,3	53,72±7,0	0,007
α ₂ – глобулины, %	12,0±3,83	12,5±3,56	0,32	12,6±2,92	11,29±2,96	0,05
γ – глобулины, %	18,67±3,83	19,07±3,47	0,36	21,78±7,6	18,81±4,15	0,01
Остеокальцин, нг/мл	161,67±50,0	127,12±49,6	0,08	116,2±36,0	85,65±48,1	0,03
СКТ, нг/мл	1,51±0,47	1,48±0,44	0,45	1,13±0,39	1,01±0,38	0,22
ПТГ, пкмоль/л	3,09±2,13	2,08±0,81	0,13	1,7±0,74	2,19±1,04	0,06
Са, моль/л	2,28±0,16	2,35±0,17	0,07	2,34±0,15	2,36±0,19	0,3
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,086±0,087	1,105±0,11	0,24	1,04±0,15	1,05±0,11	0,36
Р неорг., моль/л	1,67±0,18	1,55±0,19	0,01	1,56±0,25	1,58±0,23	0,39
ОЩФ, Ед/л	383,3±131,8	384,2±117,6	0,49	316,4±131,9	361,8±295,9	0,17

Для оценки активности ювенильного артрита оценивались такие клинические показатели, как наличие и длительность утренней скованности, суставной индекс Ричи (СИР), число припухших суставов (ЧПС 44 и ЧПС 28), число болезненных суставов (ЧБС 68 и ЧБС 28), функциональный класс по Штейнбрюккеру (ФК), показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) по мнению врача. Среди лабораторных показателей воспалительной активности оценивались такие параметры, как уровень гемоглобина (Hb), число лейкоцитов (L), тромбоцитов (Tr) периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни С-реактивного белка (СРБ), сиаловых кислот (СК), альбумина, α₂- и γ-глобулиновых фракций. Применялись также комбинированные клинико-лабораторные показатели активности ювенильного артрита, такие как DAS и DAS28. В зависимости от терапии пациенты были разделены на две группы: пациенты, получавшие системные глюкокортикоиды (ГК) — 52 человека (26,3%), из них 14 мальчиков (26,9%) и 38 девочек (73,1%), и пациенты, получавшие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 146 детей (73,7%), из них 68 мальчиков (46,6%) и 78 девочек (53,4%). Признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) выявлены у 130 детей (65,6%), 52 мальчиков и 78 девочек.

Исследование МПК осуществлялось методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L₁-L₄ (денситометр Hologic QDR 4500C, оснащенный педиатрической референсной базой). Определялись такие показатели, как площадь сканирования (bone area, BA, см²), содержание минерала (bone mineral content, BMC, г), МПК (bone mineral density, BMD, г/см² и Z-score, SD). Низкая МПК по отношению к хро-

нологическому возрасту определялась при снижении МПК (Z-score) < - 2 SD по рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии 2007 года.

Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцин, продукты деградации коллагена I типа — С-концевые телопептиды (СКТ) и паратгормон, а также маркеров минерального обмена: общий и ионизированный кальций, фосфор, активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Полученные результаты подвергались статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам денситометрического обследования низкая МПК выявлена у 36 детей (18,2%), у 18 (15,5%) девочек и 18 (21,9%) мальчиков (p=0,33). При проведении

сравнительного анализа групп детей с нормальной и низкой МПК получены следующие результаты: 27,7% мальчиков с низкой МПК принимали ГК, тогда как мальчики с нормальной МПК принимали ГК в 14,1% (p=0,18). Девочки с низкой МПК принимали ГК в 66,7% случаев, тогда как девочки с нормальной МПК в 26,5% случаев (p=0,002). Таким образом, девочки с низкой МПК чаще получали ГК терапию. У мальчиков частота низких денситометрических показателей была выше, чем у девочек, но при этом они значительно реже получали ГК терапию. Это может быть связано с преобладанием числа девочек с полиарттикулярным и системным вариантами артрита по сравнению с мальчиками и указывает на наличие половых различий в частоте и механизмах формирования костной массы у детей с ЮИА, вероятно, связанных с внешнесредовыми и генетическими факторами.

Таблица 2.

Показатели МПК и костного метаболизма у детей, получавших глюкокортикостероиды

Параметр	Мальчики (n=82)			Девочки (n=116)		
	ГК (n=14)	НПВС (n=68)	p	ГК (n=38)	НПВС (n=78)	P
Возраст, годы	8,36±4,3	11,05±4,3	0,02	11,21±4,7	11,32±4,7	0,45
Вес, кг	28,5±12,6	41,64±17,3	0,002	40,26±19,0	44,8±25,6	0,15
Рост, см	129,5±22,4	148,3±25,0	0,006	140,5±24,1	144,8±29,2	0,21
ВА, см ²	35,04±12,1	46,63±13,8	0,009	41,34±12,1	43,24±15,5	0,25
ВМС, г	18,71±10,4	34,09±17,2	0,0006	28,6±15,0	34,8±18,9	0,04
BMD, г/см ²	0,494±0,12	0,688±0,18	0,0002	0,647±0,18	0,740±0,21	0,01
BMD - Zscore (SD)	-2,17±1,3	-1,24±0,9	0,02	-1,59±1,2	-0,66±1,1	0,0001
Ca, ммоль/л	2,21±0,17	2,36±0,17	0,004	2,3±0,19	2,37±0,16	0,02
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,1	0,04	1,07±0,11	1,07±0,12	0,48
P неорг., ммоль/л	1,61±0,18	1,59±0,19	0,32	1,50±0,26	1,59±0,22	0,03
ОЩФ, Ед/л	358,1±109,2	391,0±118,8	0,17	293,2±112,2	376,3±289,6	0,02

Таблица 3.

Показатели МПК и костного метаболизма с разными вариантами ЮИА

Параметр	ОА (n=112)	ПА (n=68)	СВ (n=18)	p1	p2	p3
Возраст, годы	11,33±4,5	10,84±4,7	9,51±4,2	0,25	0,13	0,05
Вес, кг	44,35±22,5	40,2±19,0	31,51±19,4	0,1	0,05	0,009
Рост, см	146,5±27,5	143,3±25,9	131,8±21,8	0,22	0,03	0,009
ВА, см ²	45,54±14,5	41,84±14,5	37,24±7,8	0,06	0,056	0,002
ВМС, г	35,0±17,9	30,7±17,3	20,6±8,7	0,07	0,002	3x10⁻⁵
BMD, г/см ²	0,72±0,2	0,68±0,2	0,54±0,1	0,09	0,02	0,0001
BMD - Z-score (SD)	-0,935±1,06	-1,204±1,08	-2,28±1,4	0,07	0,03	0,002
Ca, ммоль/л	2,36±0,17	2,34±0,15	2,21±0,19	0,19	0,007	0,002
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	1,09±0,11	1,08±0,12	1,07±0,1	0,16	0,46	0,23
P неорг., ммоль/л	1,57±0,2	1,61±0,2	1,49±0,25	0,08	0,29	0,1
ОЩФ, Ед/л	375,3±248,5	357,5±126,8	311,2±119,5	0,27	0,09	0,047
Остеокальцин, нг/мл	108,2±57,0	103,5±49,8	67,1±26,6	0,36	0,03	0,02
СКТ, нг/мл	1,2±0,48	1,14±0,42	0,89±0,19	0,29	0,38	0,02
ПТГ, пкмоль/л	2,35±1,24	2,12±1,07	1,48±0,62	0,21	0,065	0,03

p1 олигоарттикулярный вариант (ОА) vs. полиарттикулярный вариант (ПА)

p2 полиарттикулярный вариант (ПА) vs. СВ (системный вариант)

p3 олигоарттикулярный вариант (ОА) vs. СВ (системный вариант)

При исследовании показателей активности артрита и параметров костного метаболизма в зависимости от наличия низкой МПК были получены противоречивые результаты среди мальчиков и девочек. Так, девочки с низкой МПК имели более низкие рост и вес, более ранний возраст дебюта и более высокие клинические и лабораторные показатели активности артрита. Среди метаболических маркеров у девочек с низкой МПК — более высокий уровень остеокальцина и тенденция к более низкому уровню ПТГ. У мальчиков достоверных различий практически не получено, но отмечена противоположная направленность выявленных изменений. У мальчиков с низкой МПК - более высокие параметры костных метаболических маркеров по сравнению с девочками со сниженной МПК. Высокая воспалительная активность, как правило, сочетающаяся с более агрессивной терапией, приводила к задержке и десинхронии физического развития, что проявлялось более низкой МПК (табл. 1). Независимыми предикторами линейного роста явились такие факторы, как возраст дебюта (p=0,0001), продолжительность заболевания (p=0,0001), уровень гемоглобина (p=0,028), общего кальция (p=0,002), прием ГК (p=0,043), а также тенденция выявлена для уровня СРБ (p=0,06).

При сопоставлении параметров метаболизма костной ткани у детей, получавших ГК, по сравнению с детьми, не получавшими ГК, у мальчиков выявлены более низкие показатели МПК, а также уровни общего и ионизированного кальция. Мальчики, получавшие ГК, были младше и имели более низкие антропометрические показатели, чем могут быть объяснены более низкие показатели ВА, ВМС и BMD, тогда как уровни общего Ca, Ca⁺⁺, и Z-score не зависят от возраста и антропометрических показателей.

У девочек, получавших ГК, при отсутствии достоверных различий в возрасте и антропометрических параметрах выявлены достоверно более низкие параметры костной массы — ВМС, ВМД, Z-score, а также достоверно более низкие уровни общего кальция, неорганического фосфора и ОЩФ (табл. 2). При изучении показателей МПК и костного метаболизма у детей с разными вариантами артрита, сопровождающимися разной степенью суставного поражения, воспалительной активностью, степенью функциональных нарушений, выявлен ряд различий. У детей с полиартикулярным вариантом ЮИА по сравнению с пациентами с олигоартикулярным вариантом выявлена тенденция к более низким ВА, ВМС и Z-score. Пациенты с системным вариантом ЮИА имели достоверно более низкую МПК и показатели костного метаболизма по сравнению с пациентами с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантами ЮИА. Таким образом, более высокая воспалительная активность и степень суставного

поражения сопровождалась низкой костной массой и низкими темпами костного метаболизма (табл. 3).

При использовании регрессионного анализа независимыми предикторами снижения ВМС являлись ранний возраст дебюта ($p < 0,0001$), продолжительность заболевания ($p < 0,0001$), уровень гемоглобина ($p = 0,004$). Независимыми предикторами снижения МПК являлись уровень общего кальция ($p = 0,024$), а также ранний возраст дебюта ($p < 0,0001$) и продолжительность заболевания ($p < 0,0001$). Независимыми предикторами низкой МПК по отношению к хронологическому возрасту явились врачебная оценка по шкале ВАШ ($p = 0,024$), уровень СРБ ($p = 0,04$) и уровень неорганического фосфора ($p = 0,05$). Применение системных ГК повышало частоту формирования низкой МПК по отношению к хронологическому возрасту у пациентов с ЮИА, (ОШ=1,96, 95%ДИ=0,76-5,05). Вариант артрита оказывал влияние на частоту формирования низкой МПК. Так, полиартикулярный (ОШ=2,53, 95%ДИ=0,66-9,65) и системный варианты артрита (ОШ=3,16, 95%ДИ=0,73-13,76), в отличие от олигоартикулярного, повышали вероятность снижения МПК у детей с ЮИА.

При изучении влияния таких независимых предикторов, как вариант артрита и приём ГК на линейный рост, формирование костной массы и костный метаболизм, установлено достоверное влияние варианта артрита на показатели состояния костной массы, такие как ВМС, ВМД, ВМД-Zscore, частоту низкой МПК по отношению к хронологическому возрасту, а также уровень общего кальция. Приём ГК снижал темпы линейного роста, прирост костной массы и уровень костного метаболизма (табл. 4). Воспалительная активность оказывает негативное влияние на остеосинтез и костную резорбцию (табл. 5) и лежит в основе механизмов задержки линейного роста и нарушения минерализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение МПК и костного метаболизма у детей с ЮИА представляет собой достаточно сложную медицинскую проблему. 5,5% Снижение МПК уже в дебюте артрита имеют 5,5% пациентов с ЮИА, из них 30,6% - низкую МПК по отношению к хронологическому возрасту. У части детей эти нарушения связаны с выраженной

Таблица 4.
Оценка влияния независимых предикторов на показатели костной минеральной плотности и метаболизма (ANOVA-test)

Зависимый параметр	Независимые предикторы (p)	
	Субтип	Глюкокортикоиды
Рост	0,1	0,043
ВМС	0,014	0,008
ВМД	0,006	0,003
ВМД - Z-score	0,0001	0,0001
НМПК	0,012	0,006
Са общий	0,002	0,001
Са++	0,526	0,549
Фосфор неорганический	0,068	0,079
ОЩФ	0,466	0,028
Остеокальцин	0,343	0,083
СКТ	0,42	0,06
ПТГ	0,31	0,118

Таблица 5.
Влияние показателей воспалительной активности на биохимические маркеры костного метаболизма

Остеокальцин	r(p)	DAS28 -0,25 (p=0,04), ФК -0,31 (p=0,01), СОЭ -0,32 (p=0,007)
СКТ	r(p)	ВАШ -0,24 (p=0,048), DAS -0,26 (p=0,03), DAS28 -0,31 (p=0,009), ФК -0,31 (p=0,01), СОЭ -0,36 (p=0,003)
ПТГ	r(p)	Утр. скованность -0,27 (p=0,02)
	НП	ЧБС28 (p=0,046)
Са общ	r(p)	ГКС -0,23 (0,001), Утр.сков. -0,27 (p=0,0001), ВАШ -0,19 (p=0,007), DAS -0,16 (p=0,02), DAS28 -0,21 (p=0,003), СОЭ -0,36 (p=0,0001), СРБ -0,35 (p=0,0001), Нв +0,18 (p=0,01), Лейкоциты -0,19 (p=0,006), Тромбоциты -0,17 (p=0,002), Альбумин +0,34 (p=0,0001), $\alpha 2$ – глобулины -0,29 (p=0,0001), Субтип ЮИА -0,21 (p=0,003)
	НП	ЧБС68 (p=0,04), СОЭ (p=0,025)
Са ²⁺	r(p)	γ – глобулины -0,16 (p=0,025)
	НП	DAS (p=0,04), ЧПС28 (p=0,045), Альбумин (p=0,008), γ – глобулины (p=0,04)
Р неорганич.	r(p)	ЧБС68 -0,17 (0,015), ЧПС44 -0,015 (0,04), ЧБС28 -0,15 (0,03), ЧПС28 -0,14 (0,048)
ОЩФ	r(p)	ГКС -0,16 (p=0,03), Утр. сков. -0,17 (p=0,02), ЧБС 68 -0,15 (0,03), ВАШ -0,17 (0,02), DAS -0,19 (0,008), DAS28 -0,17 (0,02)
	НП	СИР (p=0,03), DAS (p=0,01), $\alpha 2$ – глобулины (p=0,03)

r — коэффициент корреляции (Pearson test)

НП — негативные предикторы (ANOVA-test)

воспалительной активностью, снижением двигательной активности и характером проводимой терапии (особенно применение ГК). Ревматическое воспаление, системный и полиартрикулярный варианты ЮИА, применение ГК негативно влияют на линейный рост ребенка и показатели МПК. Изменение биохимических показателей костного метаболизма у детей, получающих ГК, а также у детей с активным ЮИА, характеризуются более низким уровнем маркеров костеобразования и резорбции, что также вносит определенный вклад в снижение темпов линейного роста и снижение МПК по отношению к хронологическому возрасту. В настоящем исследовании не отмечено признаков повышенной резорбции костной ткани на фоне приема ГК и у пациентов с активным ревматическим воспалением. Значение факта замедления линейного роста и костного метаболизма (торможения процессов синтеза и резорбции) у пациентов с ЮИА требует выбора наиболее безопасных препаратов, не влияющих на костный рост и метаболизм. К препаратам, улучшающим синтетические процессы в кости, относятся соли кальция в комбинации с витамином D или его активными метаболитами, которые имеет смысл назначать уже в дебюте артрита, вне зависимости от степени выраженности воспалительного процесса. Препаратом второй линии, назначаемым при достижении ремиссии, может служить синтетический соматотропный гормон, обладающий анаболическим эффектом в отношении костной и мышечной ткани, а также увеличивающий отложение минерала в скелете и прочность кортикальной кости. Гетерогенность изменений МПК скелета можно объяснить наличием конституциональных (генетических) особенностей метаболизма костной ткани, а также задержкой роста, десинхронией, формированием дисгармоничного физического развития, что нуждается в правильной интерпретации полученных результатов и выборе оптимальных методов терапии.

SUMMARY

This study describes bone metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), association between disturbances of bone metabolism with inflammatory activity, juvenile arthritis disease course and therapy in 198 children. Low bone mineral density (BMD) for chronological age was detected by dual-energy X-ray absorptiometry of lumbar spine L1-L4 (densitometer Hologic QDR 4500C, with pediatric reference database) than Z-score < -2 SD in 36 children (18,2%), in 18 girls (15,5%) and in 18 boys (21,9%). Girls with low BMD received glucocorticoids (GCS) in 66,7 % cases, and girls with normal BMD received it in 26,5% cases (p=0,002). Girls with low BMD had lower height, weight, earlier age of disease onset and higher clinical and laboratory parameters of arthritis activity. Girls with low BMD had higher osteocalcin and tendency to decreased parathyroid hormone levels compared to the girls with normal BMD. Children who received GCS had specific stereotypic changes: boys had significantly lower bone mineral density and total Ca and girls had significantly lower bone mineral content and BMD (g/cm² and Z-score), total Ca, non-organic phosphate and total alkaline phosphatase activity. Patients with systemic arthritis had significantly lower mineralization and bone metabolism turnover compared to children with oligoarticular and polyarticular JIA subtypes. Independent predictors of skeletal mineralization were age onset of JIA (p<0,0001), duration of the disease (p<0,0001), hemoglobin level (p=0,004), total calcium level (p=0,024), α₂-globulins level (p=0,046). Independent predictors of low BMD were physician's assessment VAS (p=0,024), C-reactive protein (p=0,04), inorganic phosphate

(p=0,05). Systemic glucocorticoids exposure elevated the risk of low BMD for chronological age realization in JIA patients (OR=1,96, 95%CI=0,76-5,05). Enhanced risk of low BMD was in polyarthritic (OR=2,53, 95%CI=0,66-9,65) and systemic JIA (OR=3,16, 95%CI=0,73-13,76). Thus, parameters of inflammation have negative influence on bone metabolism velocity, linear growth and accordingly bone mineralization. Described factors explain heterogeneity of mineralization disorders.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, bone mineral density, markers of bone metabolism.

ЛИТЕРАТУРА

- Burnham JM, Shults J, Dubner SE, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. Bone Density, Structure, and Strength in Juvenile Idiopathic Arthritis. Importance of Disease Severity and Muscle Deficits. *Arthritis Rheum.*-2008.-Vol.58(8).-p.2518-27
- Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, Johnston V, Egeland T, Førre Ø. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum.*-2003.-Vol. 48(8).-p.2214-23.
- Celiker R, Bal S, Bakkaloğlu A, Ozaydin E, Coskun T, Cetin A, Dinçer F. Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int.*-2003.-Vol.23(3).-p.127-9.
- Caparbo VF, Prada F, Silva CAA, Regio PL, Pereira RMR. Serum from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) inhibits differentiation, mineralization and may increase apoptosis of human osteoblasts "in vitro". *Clin Rheumatol.*-2009.-Vol.28(1).-p.71-7
- Spelling P, Bonfá E, Caparbo V.F, Pereira R.M.R. Osteoprotegerin/RANKL system imbalance in active polyarticular-onset juvenile idiopathic arthritis: a bone damage biomarker? *Scand J Rheumatol.*-2008.-Vol.37(6).-p.439-44
- Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Mäkitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*-2007.-Vol.34(4).-p.831-6.
- Cohran VC, Griffiths M, Heubi JE. Bone Mineral Density in Children Exposed to Chronic Glucocorticoid Therapy. *Clin Pediatr (Phila).*-2008.-Vol.47(5).-p.469-475
- Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, Misra R. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.*-2006.-Vol. 33(8).-p.1642-5.
- Haugen M, Lien G, Flatø B, Kvammen J, Vinje O, Sørskaar D, Førre Ø. Young Adults with Juvenile Arthritis in Remission Attain Normal Peak Bone Mass at the Lumbar Spine and Forearm. *Arthritis Rheum.*-2000.-Vol.43(7).-p.1504-10
- Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*-2002.-Vol. 16(3).-p.397-409.
- Lien G, Selvaag AM, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, Egeland T, Førre Ø. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*- 2005.-Vol.52(3).-p.833-40.
- Dubner SE, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Sembhi H, Burnham JM. Assessment of Spine Bone Mineral Density in Juvenile Idiopathic Arthritis: Impact of Scan Projection. *J Clin Densitom.*-2008.-Vol.11(2).-p.302-8
- Garnero P, Delmas PD. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: bone biomarkers. *Curr Opin Rheumatol.*-2004.-Vol.16.-p.428-34