

**Т.Г. Васильева, Е.А. Кочеткова, Ф.Ф. Антоненко, А.А. Трофимова,
О.Г. Максимова, Б.И. Гельцер**

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

*Владивостокский государственный медицинский университет
Владивостокский филиал ТНЦ ГУ НИИ медицинской генетики
Краевой Клинический Центр Охраны Материнства и Детства, Владивосток*

Цель исследования: изучение состояния костного метаболизма при различных нозологических формах ювенильного артрита.

Материалы и методы: проведено комплексное исследование 32 детей с различными формами ювенильного артрита. Состояние костного метаболизма оценивали по концентрации сывороточного кальция (Ca), фосфора (P), магния (Mg), по уровню экскреции Ca и P с мочой, по показателям базальной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина (ОКЦ), ? – Crosslaps (?-CL) в сыворотке крови. Контрольную группу составили 20 детей аналогичного возраста и пола.

Результаты: процессы костного метаболизма у детей с ювенильными артритами имеют различную направленность: от активации костного обмена до его угнетения. Наиболее выраженные нарушения костного метаболизма в виде гипокальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии, гипомagneмиемии, снижения уровня ОКЦ и ?-CL, задержки физического развития выявляются у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного хронического артрита, с системными формами ювенильного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: артриты, костный метаболизм, дети.

THE CONDITION OF BONE METABOLISM IN VARY FORMS OF JUVENILE ARTHRITIS

**T.G. Vasileva, E.A. Kochetkova, F.F. Antonenko, A.A. Trofimova,
O.G. Maksimova, B.I. Geltser, O.Y. Bubnov**

Vladivostok State Medical University

The aim of study: the research of bone metabolism in vary forms of juvenile arthritis.

Material and methods: it is made package studing in 32 children with different forms of juvenile arthritis. The condition of bone metabolism is marked on blood calcium (Ca), phosphoric (P), magnesium (Mg) level, on its urinary excretion and concentration parathyroid hormone (PTH), osteocalcini (OC), ? – Crosslaps (?-CL). Control group consists 20 children compared age and sex.

Results: bone metabolism in children with juvenile arthritis has different direct: from activation bone metabolism to its depression. Pronounced bone metabolism imbalance as hypocalcaemia, hypercalciuria, hypomagniemia, increasing of OC and ?-CL's level, depression of physical status are registry in children with polyarthritic form juvenile chronic arthritis and system form juvenile rheumatoid arthritis.

Key words: arthritis, bone metabolism, children.

Во всех странах мира происходит неуклонный рост неинфекционной патологии, в том числе ревматической. Актуальность ревматических заболеваний (РЗ) обусловлена их высокой распространённостью в общей популяции, быстрым развитием инвалидности и трудностью ранней диагностики. Важность данной проблемы отражает факт объявления ВОЗ «Декады борьбы с заболеваниями костей и суставов 2000-2001» [7]. В структуре РЗ ведущее место занимает патология костно – мышечной системы. Большинство воспалительных заболеваний суставов дебютируют в раннем детском и подростковом возрасте, имеют склонность к хроническому течению, приводят к ранней инвалидности. Приморский край объявлен неблагоприятным регионом по уровню распространённости и первичной заболеваемости артритами у детей и подростков [1, 8]. Ювенильные артриты (ЮА) – это гетерогенная группа заболеваний детского возраста, имеющая различные этиопатогенез, иммуногенетическое происхождение, нозологическую принадлежность и неоднозначный прогноз [4]. Ос-

новными нозологическими формами, составляющими эту группу являются реактивный артрит (РеА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), включающий в себя: ювенильный хронический артрит (ЮХА), ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС), псориатический артрит (ПА).

Хроническое рецидивирующее течение воспаления часто приводит к формированию необратимых изменений со стороны опорно – двигательного аппарата, индуцирует патобиохимические, морфологические, иммунологические сдвиги [11, 13]. Некоторые варианты ЮА имеют системные осложнения, обусловленные иммунопатологическими процессами, дисплазией соединительной ткани, применением иммунодепрессивной терапии и пр. Одним из наименее изученных системных осложнений при различных нозологических формах ЮА является остеопороз – ОП [3,5,1].

В течение последних лет ОП рассматривается как одна из значимых проблем клинической медицины, что определило интенсификацию научных

исследований в этом направлении. У 54% взрослых, перенесших ЮРА и ЮХА в детском и подростковом периодах, выявляется остеопороз [2,4]. В патогенезе остеопений при заболеваниях суставов у детей важное место традиционно отводится ятрогенному компоненту, связанному с использованием глюкокортикоидной (ГК) терапии [17,19]. Однако, такой подход к развитию ОП при ЮА искусственно сужает данную проблему, ограничивая ее только спектром патогенетических механизмов, индуцированных ГК. Вместе с тем, возможные патофизиологические взаимосвязи ремоделирования кости и хронического воспалительного процесса в суставах у детей гораздо шире. Они в определенной мере обусловлены проявлениями «системности» и расширением плацдарма биохимических и иммунологических нарушений, выходящих за границы органа-мишени. Именно поэтому важно определить механизмы патогенеза потери костной ткани при различных нозологических формах ЮА, что может в будущем послужить дополнительными критериями дифференциальной диагностики, эффективности проводимой профилактики и лечения.

Согласно многим данным, в результате хронического воспалительного процесса, составляющего основу патогенеза ЮИА, как правило, наблюдаются нарушения в синтезе медиаторов системы иммунитета, непосредственно связанных с патогенезом ремоделирования кости. Так, в ответ на воздействие повреждающих факторов происходит активация синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов (интерлейкинов — 1, 6 и тумор некротического фактора альфа — TNF- α), усиливающих остеокластопосредованную резорбцию и способствующих апоптотической гибели остеобластов (ОБ), что усиливает процессы ремоделирования кости [3, 6, 13].

Целью нашего исследования было изучение состояния костного метаболизма при различных нозологических формах ювенильного артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено комплексное исследование 32 детей с различными формами ювенильного артрита: РеА — 10 больных, ЮРА — 9 детей, ЮХА — 13 человек. Средний возраст больных РеА и ЮХА составил $9,91 \pm 5,35$ и $9,37 \pm 4,70$ лет, соответственно. Возраст детей с ЮРА был $9,55 \pm 4,79$ лет. На момент проведения исследования продолжительность заболевания у больных ЮРА составила $3,69 \pm 2,07$ лет (от 1,42 до 7,56 лет), у детей с ЮХА — $2,11 \pm 1,34$ года (от 5 мес. до 7 лет). Соотношение девочек и мальчиков с РеА и ЮРА было 1:1, среди больных ЮХА преобладали девочки (9 чел.).

Диагноз РеА выставлялся на основании диагностических критериев, принятых на III Международном совещании в Берлине в 1995 г. [6], и подтвержденных там же в 1999 г. При постановке диагноза ЮИА использовали диагностические и классификационные критерии Европейской лиги против ревматизма (ELAR), Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR). Диагноз ЮРА выставляли на основании критериев Американской Ассо-

циации ревматологов (ACR) и восточно — европейских диагностических критериев [4, 15].

В контрольную группу исследования вошли 20 детей аналогичного возраста и пола с I и II группами здоровья. Все они проживали в хороших бытовых и материальных условиях, получали рациональное, регулярное питание, не болели острыми инфекционными заболеваниями в течение последних 3 мес., не получали препараты кальция, фосфора, магния, витамина Д, имели индекс массы тела не менее 18 кг/м².

Оценка антропометрических данных проводилась вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$

Состояние кальций-фосфорного обмена оценивали по концентрации общего кальция (Ca), неорганического фосфора (P), магния (Mg), общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) в сыворотке крови, а также по уровню суточной экскреции Ca и P с мочой. Определение общего кальция и фосфора в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе «COBAS MIRA PLUS» (Швейцария) с использованием наборов фирмы «HOFFMANN LA ROCHE» (Швейцария) и Roche Diagnostics GmbH, Германия (ОЩФ).

Уровень Ca в моче определяли комплексометрически с применением мурексида. Уровень фосфора — по восстановлению фосфорно-молибденовой кислоты. Норма суточной экскреции Ca и P мочи у детей до 3 мг/кг/сут. и 0,3 — 1,0 г/сут., соответственно.

У всех пациентов исследовали базальную секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина (ОКЦ), β — Crosslaps (β -CL) в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью набора фирмы «HOFFMANN LA ROCHE» (Швейцария) на аппарате «ELESIS» той же фирмы. Для более точного определения состояния костного метаболизма у детей с различными формами ЮА, разного возраста были подсчитаны коэффициенты (усл.ед), отражающие соотношения некоторых биохимических показателей. K1 (ОКЦ/ β -CL) — соотношение уровня остеокальцина (нг/мл) к β — Crosslaps (нг/мл); K2 (Альб/Ca) — соотношение альбумина (%) к общему кальцию сыворотки крови (ммоль/л); K3 (ПТГ/ОКЦ) — соотношение паратиреоидного гормона (пг/мл) к остеокальцину (нг/мл); K4 (ПТГ/ β -CL) — соотношение паратиреоидного гормона (пг/мл) к β — Crosslaps (нг/мл).

Статистическая обработка всех полученных цифровых данных проводилась на персональном компьютере по программе «Statistika for Windows», версия 5 и «Epi Info ver.6» с подсчетом следующих показателей: средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка средней арифметической ($\pm m$), коэффициент достоверности показателя (t) и различий (t и p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении ИМТ у детей с различными формами ЮА выявлено, что наиболее выражено отставание физического развития было у детей с хроническими формами ЮА. ИМТ ниже 18 кг/м²

зарегистрирован у 14,3% больных РеА, у 35,2% больных ЮХА и у 75,0% детей с ЮРА.

У больных РеА и ЮХА уровень общего Са в сыворотке крови был в пределах нормы и существенно не отличался в зависимости от нозологической формы ЮА ($2,77 \pm 0,23$ и $2,68 \pm 0,41$ ммоль/л, соответственно; $p > 0,05$). У 3-х детей с ЮХА диагностировали гипокальцемию (от 1,86 до 2,0 ммоль/л). Средний уровень данного показателя у пациентов с ЮРА был в пределах нормальных значений, но достоверно отличался от контроля и составил соответственно $2,57 \pm 0,28$ ммоль/л и $2,98 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,02$). У 2-х детей с ЮРА была гипокальцемию (1,66 ммоль/л и 1,98 ммоль/л), у 3-х больных — гиперкальцемию (более 3,2 ммоль/л). Концентрация Р в сыворотке крови во всех группах обследованных была в пределах нормы, однако у больных с различными формами ЮА данный показатель был выше, чем у здоровых детей, и составил $1,30 \pm 0,11$ ммоль/л при РеА, $1,25 \pm 0,07$ ммоль/л при ЮХА, $1,38 \pm 0,13$ ммоль/л при ЮРА (в контрольной группе — $1,01 \pm 0,12$ ммоль/л; $p < 0,05$).

У пациентов с ЮРА отмечена усиленная экскреция Са с мочой ($4,26 \pm 0,64$ мг/кг/сут), при этом в группах детей с РеА и ЮХА данный показатель был $3,21 \pm 0,53$ мг/кг/сут и $2,33 \pm 1,04$, соответственно ($p < 0,05$). Экскреция Р не зависела от формы заболевания, была в пределах нормы и составила $0,55 \pm 0,19$ г/сут (РеА), $0,35 \pm 0,13$ г/сут (ЮХА), $0,41 \pm 0,21$ г/сут ($p > 0,05$).

Уровень неорганического Mg в сыворотке крови больных ЮА был достоверно ниже аналогичного показателя здоровых детей ($0,69 \pm 0,11$ ммоль/л, $0,75 \pm 0,12$ ммоль/л, $0,74 \pm 0,14$ ммоль/л при РеА, ЮХА, ЮРА соответственно, в контроле — $0,99 \pm 0,08$ ммоль/л; $p < 0,05$). Возможно, это связано с усилением активности ПТГ, снижением абсорбции Mg в кишечнике, увеличением его экскреции с мочой при ЮА [7,14,15].

Активность ОЩФ существенно не отличалась в группах больных с различными формами ЮА и в контрольной группе.

Известно, что ПТГ является одним из основных регуляторов обмена Са и Р. Гипокальцемию немедленно стимулирует синтез паратиреоидного гормона, который усиливает выведение Са из костной ткани в кровь, резорбцию Са из клубочкового фильтрата, ускоряет образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках, уменьшает реабсорбцию Р в почечных канальцах [5,14]. Кроме того, ПТГ стимулирует образование остеокластов и их пролиферацию, активизируя их участие в процессе резорбции костной ткани через ПТГ-рецепторы остеобластов, увеличивает в них содержание внутриклеточного Са, подавляет их пролиферацию, ингибирует синтез коллагена, ОКЦ, ШФ. При исследовании базальной секреции ПТГ не обнаружено достоверной разницы между его уровнем у детей с различными формами ЮА и контрольной группы (здоровые дети — $35,25 \pm 4,50$ pg/ml, РеА — $36,26 \pm 13,86$ pg/ml, ЮХА — $28,84 \pm 14,75$ pg/ml, ЮРА — $35,69 \pm 13,69$ pg/ml; $p > 0,05$).

Важным маркером костного формирования является ОКЦ, составляющий большую часть не-

коллагенового белкового костного матрикса, отражающий активность остеобластов, процессов минерализации, уровень костного обмена [13]. Полученные различия показателей ОКЦ в контрольной группе обследованных ($129,10 \pm 13,12$ ng/ml) и у взрослых лиц ещё раз доказывают, что у детей от момента их рождения до полового развития скорость костеобразования высокая, затем она снижается. У больных РеА и ЮХА уровень ОКЦ достоверно не отличался между группами и от контроля. Но у трёх пациентов с ЮХА данный показатель был в пределах $41,26 \pm 8,08$ ng/ml (по сравнению с контролем $p < 0,01$). Изучение клинко-анамнестических, амбулаторных данных позволило отнести этих больных к группе высокого риска по ЮРА (возможен дебют ЮРА).

У детей с ЮРА средний уровень ОКЦ был значительно ниже, чем у пациентов с другими вариантами ювенильного артрита ($85,40 \pm 25,05$ ng/ml; $p < 0,05$). У больных с системными формами заболевания данный показатель был в диапазоне от 20,82 до 57,94 ng/ml. У трёх детей с диагностированным ЮРА на фоне врождённой аномалии костной ткани (синдром Клиппеля — Фейла, вертеброгенная кокцигения) уровень ОКЦ был высоким.

В качестве маркера костной резорбции изучена концентрация $\beta\text{-CL}$ сыворотки крови. Достоверной разницы данного показателя в группах детей с различными вариантами ЮА не выявлено ($1,44 \pm 0,40$ ng/ml — РеА; $1,11 \pm 0,15$ ng/ml — ЮХА; $1,03 \pm 0,25$ ng/ml — ЮРА; $p > 0,05$). Но в отличие от контроля ($1,70 \pm 0,06$ ng/ml) низкие значения $\beta\text{-CL}$ установлены у больных ЮРА и у детей с высоким риском его развития из группы ЮХА ($p < 0,02$).

Уровень K1, отражающего соотношение активности процессов костного формирования и костной резорбции, у детей контрольной группы составил $75,98 \pm 7,60$ усл.ед. Наиболее высокие показатели были у больных ЮХА ($93,09 \pm 13,37$ усл.ед.), свидетельствующие о повышенной активности костного обмена. У детей с ЮХА из группы высокого риска формирования ЮРА, с низкими значениями ОКЦ и $\beta\text{-CL}$, данный коэффициент соответствовал контролю. Вероятно, это связано с равномерным угнетением как процессов формирования костной ткани, так и резорбции. Средние показатели K1 не отличались у больных РеА, ЮРА и в контрольной группе ($p > 0,05$). Но при системных формах заболевания K1 был от 35 до 62 усл.ед.

Определение K2 не выявило отличий во всех группах обследованных детей. Информативными оказались K3 и K4, отражающие соотношение ПТГ к маркерам костного метаболизма. Наиболее высокий K3 был у больных ЮРА $0,68 \pm 0,18$ усл.ед., в контроле — $0,29 \pm 0,05$ усл.ед. ($p < 0,01$). У детей с РеА ($0,37 \pm 0,12$ усл.ед.) и с ЮХА ($0,28 \pm 0,08$ усл.ед.) K1 был ниже, чем у больных ЮРА ($p < 0,05$). Возможно, это связано с угнетением активности ПТГ, процессов костеобразования. В этой же группе пациентов был наиболее высокий K4 ($39,52 \pm 8,65$ усл.ед.) по сравнению с контрольной группой детей ($13,82 \pm 0,5$ усл.ед.; $p < 0,05$). У больных ЮХА и РеА данный показатель был также выше контрольных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные предварительные данные исследования даже на небольшом клиническом материале свидетельствуют, что процессы костного метаболизма у детей с ювенильными артритом имеют различную направленность: от активации костного обмена до его угнетения. Наиболее выраженные нарушения костного метаболизма в виде гипокальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии, гипомегниемии, снижения уровня ОКЦ и β -CL, задержки физического развития выявляются у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного хронического артрита, с системными формами ювенильного ревматоидного артрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Е.И. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы / Е.И. Алексеева, А.А. Баранов, М.П. Шувалова и др. // Педиатрия: Приложение «Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе Педиатров России» — М., 2003. — С.2 — 10.
2. Вёрткин, А.Л. Миокальцик в ревматологии / А.Л. Вёрткин, О.Н. Ткачёва, Л.А. Алексаян // Русский Мед. Журнал. — 2003. — Т.11. — № 23. — С.
3. Кочеткова, Е.А. Остеопороз и хроническая обструктивная болезнь лёгких / А.Е. Кочеткова, Б.И. Гельцер — Владивосток: Дальнаука, 2003. — 235 с.
4. Кузьмина, Н.Н. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов / Н.Н. Кузьмина, И.М. Воронцов, И.П. Никишина и др. // Научно — практическая ревматология. — 2001. — №1. — С. 41 — 45.
5. Насонов, Е.Л. Проблемы остеопороза в ревматологии / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, В.А. Насонова — М.: СТИН, 1997. — 429 с.
6. Насонов, Е.Л. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные / Е.Л. Насонов, Д. Гукасян, М.Б. Насонова // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — №2. — С.4 -8.

роз и остеопатии. — 2000. — №2. — С.4 -8.

7. Насонова, В.А. Международная декада, посвящённая костно — суставным нарушениям (The Bone and Joint Decade 2000 — 2010) / В.А. Насонова // Русский мед. журнал. — 2000. — № 2. — С.369 — 372.

8. Основные показатели медицинского обслуживания населения Приморского края за 2003 год // Библиотека организатора здравоохранения: Департамент Здравоохранения Администрации Приморского края, ГУЗ Приморский краевой медицинский информационно — аналитический центр, Владивосток, 2004. — С.181 — 208.

9. Рожинская, Л.Я. Системный остеопороз: практическое руководство. — Издание 2-е, перераб. и доп. / Л.Я. Рожинская — М: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.

10. Broadus, A.E. Physiological functions of calcium, magnesium and mineral ion balance / A.E. Broadus // Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. — Raven Press, New York. — 1993. — P.41 — 46.

11. Cassidy, J.T. Textbook of Pediatric Rheumatology: Fourth edition / J.T. Cassidy, R.E. Petty. — 2001. — P.218 — 321.

12. Doull, I. Osteocalcin, growth and inhaled corticosteroids: a prospective study / I. Doull, N. Freezer, S. Holgate // Arch. Dis. Child. — 1996. — N 74. — P.497 — 501.

13. Ershler, W.B. Immunologic aspects of osteoporosis / W.B. Ershler, S.M. Harman, E.T. Keller // Dev. Comp. Immunol. — 1997. — Vol.21. — P.487 — 499.

14. Gronowicz, G.A. Glucocorticoid inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels / G.A. Gronowicz, M.B. McCarthy // Endocrinology. — 1995. — Vol.136. — N 2. — P.598 — 608.

15. Petty, R.E. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban, 1997 / R.E. Petty, T.R. Southwood, J. Braum et al // The Journal of Rheumatology. — 1998. — Vol.25. — N10. — P.1991 — 1994.

УДК 616.71-007.234:575.113:577.121-053.6

Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю., Васильева Т.Г., Белых О.А.

ГЕНЕТИКА ОСТЕОПОРОЗА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

Владивостокский филиал ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

В обзоре представлены современные аспекты патогенеза остеопенического синдрома. Установлено, что к факторам, определяющим развитие остеопороза и связанных с ним переломов, относятся такие как формирование низкого пика костной массы, особенности геометрии кости, курение, неполноценное питание, низкая физическая активность и др. Показана роль генетических факторов в развитии остеопороза. Установлено, что такие предикторы остеопоротических переломов, как минеральная плотность костной ткани, геометрия кости и костный обмен, генетически детерминированы. В настоящее время активно рассматривается и возможная роль ряда генов в детерминации скорости потери кости. Остеопороз является классическим мультифакториальным заболеванием, генетическая составляющая которого формируется за счет взаимодействия многих генов.

Ключевые слова: генетика, остеопороз, гены-кандидаты, минеральная плотность костной ткани