

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

М. М. КОСТИК^{1*}, В. И. ЛАРИОНОВА², Л. А. ЩЕПЛЯГИНА³

¹ к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург;

² д.м.н., в.н.с. генетической лаборатории центра редких и наследственных заболеваний у детей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г. И. Турнера», г. Санкт-Петербург;

³ д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

В исследовании показана роль ряда простых клинических и лабораторных факторов в реализации низкой минеральной плотности кости (НМПК < -2 SD) у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Низкие вес и рост (< 10% и 25%), ИМТ < 16,6, показатель ВАШ врача > 5,0, индексы DAS > 2,9, DAS28 > 4,2, JADAS 10 > 15,6, JADAS27 > 15,1, CDAI > 18,1, функциональный класс по Штейнбрюккеру > 2, наличие системного артрита, терапия кортикостероидами, продолжительность артрита > 4,5 лет, число активных суставов > 5, число болезненных суставов > 9, продолжительность утренней скованности > 90 минут, родительская оценка активности артрита по шкале ВАШ > 5,8, СОЭ > 16 мм/час, СРБ > 22,6 мг/л повышали риск реализации НМПК у детей с ЮИА. Среди маркеров минерального обмена уровень общего кальция ≤ 2,42 ммоль/л, и неорганического фосфора > 1,59 ммоль/л также повышали риск НМПК.

На основании полученных данных представляется возможным выделить группы риска и сформулировать показания к проведению денситометрического исследования у пациентов с ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, низкая минеральная плотность кости, денситометрия, воспаление.



ВВЕДЕНИЕ

Известно, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой гетерогенную группу хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся разной степенью суставного поражения, функционального ограничения и снижения качества жизни [1]. Изменения костной ткани являются неотъемлемым компонентом течения артрита. Наиболее частым проявлением поражения костной ткани при артрите является периартикулярный остеопороз, который диагностируется во время рентгенографического исследования пораженного сустава. Его механизм связан с наличием хронического воспаления в прилежащей синовиальной оболочке, выработкой провоспалительных цитокинов, способных паракринно угнетать костный метаболизм и стимулировать костную резорбцию [2]. Не только прямое влияние медиаторов воспаления в синовию, а также наличие боли, периартикулярного отека, выпота в полости сустава приводят к функциональным нарушениям, что также способствует развитию иммобилизационного остеопороза. Известно, что адекватный костный метаболизм и минерализация возможны при условии постоянных механических нагрузок на кость, а у пациентов с артритом, зачастую, это влияние ограничено. Снижение минеральной плотности кости (МПК) в разных участках скелета, анатомически не связанных с воспалительным процессом в прилежащем суставе, обусловлено влиянием провоспалительных цитокинов на костную ткань в целом, что клинически проявляется задержкой линейного роста и патологическими низкоэнергетическими переломами.

Персистирующее воспаление, постоянная избыточная продукция цитокинов, побочные эффекты лекарственных препаратов в сочетании с нарушением локомоторной функции приводят к системным нарушениям костного метаболизма. Подробно изучена роль интерлейкина-6 в патогенезе костных нарушений при системной и полиартикулярной формах ювенильного артрита. Медикаментозная блокада этого цитокина приводит к ускорению линейного роста, задержанного ранее, и устранению дефицита МПК.

Влияние факторов болезни приводит к уменьшению всасывания кальция, нарушению процессов гидроксирования витамина D, что способствует снижению темпов накопления костной массы и формированию низкого «пика», нарушениям

ремоделирования кости и в дальнейшем, к прогрессирующему снижению МПК, в том числе и во взрослой жизни [3, 4]. Предшествующие исследования показывали связь нарушенный метаболизма костной ткани со степенью воспалительной активности, возрастом дебюта артрита и стажем болезни [5]. В экспериментальных исследованиях показано, что сыворотка детей, страдающих полиартикулярной формой ЮИА, способна ингибировать дифференцировку, минерализацию остеобластов и активировать их апоптоз in vitro. Основной эффект связан с присутствием провоспалительных цитокинов в сыворотке пациентов с ЮИА [2]. Изменения костной ткани также связаны с наличием в сыворотке пациентов с ЮИА повышенного уровня RANKL и пониженного соотношения OPG/RANKL [6]. Немаловажным следует считать влияние большего числа наследственных факторов на течение артрита, степень воспаления, эффект глюкокортикоидных препаратов [7, 8]. Пациенты с ЮИА могут сохранять нарушения минерализации во взрослой жизни при сохранении активности заболевания [9], тогда как при достижении ремиссии взрослые с ЮИА могут достигать параметров минерализации, сопоставимых с показателями МПК здоровых взрослых [10].

Выявление группы пациентов, имеющих предрасположенность к развитию нарушений минерализации скелета, представляет собой важную задачу, так как позволяет скорректировать терапевтические программы и проводить профилактику таких осложнений, как переломы и задержка линейного роста. В настоящее время наиболее точно оценивать МПК позволяют рентгеновские денситометры, однако показания к проведению денситометрии у пациентов с ЮИА не разработаны, к тому же возможности денситометрического обследования в нашей стране достаточно ограничены. Несмотря на низкую лучевую нагрузку в момент исследования, рекомендовать данное исследование всем пациентам с ЮИА не представляется оправданным и экономически целесообразным. Отсутствие адекватных референсных баз вносят ограничения к применению данного метода у детей с хроническими заболеваниями, у которых возможна задержка линейного роста, а также несоответствие антропометрических размеров хронологическому возрасту. В нескольких исследованиях прочность костной ткани у детей с ЮИА

* e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

оценивалась с помощью костной ультрасонометрии в сравнении с центральной рентгеновской денситометрией. Были получены сопоставимые результаты, что свидетельствовало о практической ценности метода ультрасонометрии [11, 12].

Выбор простых клинических и лабораторных критериев позволил бы максимально упростить задачу для отбора пациентов, представляющих собой группу риска для дальнейшего денситометрического исследования и необходимых терапевтических интервенций.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинические и лабораторные критерии, позволяющие выявлять пациентов с высоким риском снижения МПК, страдающих ЮИА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Клиническая характеристика пациентов.

Все пациенты, вошедшие в исследование, подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СПбГПМУ. В исследование включено 198 детей белой расы, страдающих ЮИА, в возрасте от 1,5 до 17 лет, из них 82 мальчика (41,4%) и 116 девочек (58,6%). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем больным проводилось комплексное обследование во время госпитализации, включающее в себя изучение анамнеза и особенностей клинического течения основного заболевания, проведение антропометрии. Для оценки активности ЮИА использовались клинические и лабораторные показатели, такие как наличие и длительность утренней скованности, суставной индекс Ричи (СИР), число припухших суставов (ЧПС), число болезненных суставов (ЧБС), функциональный класс (ФК) по Штейнбрюккеру, показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) по мнению врача, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни С-реактивного белка (СРБ). Применялись также комбинированные клинико-лабораторные показатели активности артрита — DAS и DAS28, JADAS 10, JADAS 27, JADAS 71, CDAI. Общая оценка состояния пациента родителем, оценка боли, а также общая врачебная оценка заболевания производится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где оценка «0» обозначает отсутствие боли, активности заболевания, нормальное общее состояние, тогда как оценка «100» обозначает максимальную выраженность вышеуказанных параметров. Индекс Ричи характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 — нет боли, 1 — пациент говорит о том, что пальпация болезненна, 2 — пациент морщится, 3 — пациент отдергивает руку или отстраняется от исследователя. Индекс Ричи включает оценку 53 суставов, максимально возможное его значение составляет 78 баллов, так как некоторые суставы объединяются в группы. При определении количества припухших суставов оценивалось 44 сустава: 0 — нет припухлости, 1 — есть припухлость (видимая или пальпируемая), максимальное значение — 44 балла. Для расчета индексов DAS 28 (disease activity score) используют формулу, содержащую следующий набор показателей: индекс Ричи, число припухших суставов, СОЭ от 0 до 100 мм/час, общая оценка здоровья (ООЗ) от 0 до 100 мм по ВАШ. Для вычисления DAS 28 использовался калькулятор (www.das-score.nl): $DAS28-4 = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}28} + 0,28 \times \text{ЧПС}28 + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ООЗ}$. Интерпретация индекса DAS28: активность заболевания расценивается как низкая ($DAS28 \leq 3,2$), умеренная ($3,2 > DAS28 \leq 5,1$) и высокая ($DAS28 > 5,1$). Индекс $DAS < 2,8$ соответствует состоянию ремиссии по критериям Американской ревматологической ассоциации — ACR [13, 14].

Также для оценки активности ЮИА использовались более современные и менее трудоемкие индексы, обладающие большей чувствительностью и специфичностью — JADAS 10, JADAS 27, JADAS 71 и CDAI [15-18].

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов

Параметр	Количество пациентов	Пациенты с ЮИА
Возраст, годы	198	12,0 (7,0; 15,0)
Девочки/Мальчики, n (%)	198	116 (58,6) / 82 (41,4)
Вес, кг	197	42,0 (25,0; 55,0)
Рост, см	196	154,5 (122,5; 165,0)
Стадия полового развития по Таннеру	198	
- I		71 (35,9)
- II		32 (16,2)
- III		22 (11,1)
- IV		28 (14,1)
- V		45 (22,7)
Течение ЮИА, n (%)	198	
- OA		112 (56,6)
- ПА*		68 (34,3)
- CA		18 (9,1)
Возраст дебюта, годы	197	7,0 (3,9; 12,0)
Длительность заболевания, годы	197	2,0 (0,5; 2,0)
Утренняя скованность, мин	197	60,0 (30,0; 120,0)
Число активных суставов, n (%)	197	2,0 (1,0; 6,0)
ВАШ врача, см	197	3,0 (2,0; 5,5)
ВАШ родителя, см	197	3,2 (2,0; 6,0)
СИР	197	6,0 (3,0; 15,0)
DAS	197	2,34 (1,73; 3,66)
DAS 28	197	3,14 (2,31; 4,41)
JADAS 71	197	9,6 (5,8; 17,7)
CDAI	197	12,8 (7,9; 22,2)
Функциональный класс (Штейнбрюккер)	197	
- I		122 (61,9)
- II		51 (25,9)
- III		20 (10,2)
- IV		4 (2,0)
СОЭ, мм/час	197	6,0 (4,0; 25,0)
СРБ, мг/л	197	5,0 (2,2; 18,0)
Сиаловые кислоты	197	3,2 (2,75; 3,8)
Гемоглобин, г/л	196	124,0 (112,5; 136)
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	196	7,5 (6,2; 9,7)
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	196	267,5 (213,0; 371,5)
Альбумин, %	196	51,0 (46,1; 57,0)
α2-глобулины, %	196	11,6 (10,0; 14,0)
γ-глобулины, %	196	19,0 (17,0; 22,2)
Глюкокортикоиды, n (%)	198	52 (26,3)
НПВС**, n (%)	198	146 (73,7)
БМПП***, n (%)	198	81 (40,9)
НМПК, n (%)	198	44 (22,2)
Переломы, n (%)	198	29 (14,6)

* Пациенты с распространенным олигоартритом отнесены к полиартикулярному варианту, ** НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, *** БМПП — болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

JADAS — Juvenile Arthritis Disease Activity Score существует в трех версиях в зависимости от числа суставов, оцениваемых в момент исследования — 71, 27 или 10 [19]. Во всех трех версиях оценивалась общая врачебная оценка заболевания по шкале ВАШ (0-10 см), общая оценка пациента родителем по шкале ВАШ (0-10 см), число активных суставов и нормализо-

Таблица 2
Антропометрические характеристики, связанные с НМПК (BMD-Z-критерий < -2,0 SD) у пациентов с ЮИА.

Параметры	НМПК	Норма	Сен-ситив-ность	Спец-ифич-ность	AUC*	ОШ*	p
Вес, перцентили, n (%)							0,006
— ниже 3%	5 (12,2)	6 (3,9)					
— 3-10%	6 (14,6)	9 (5,9)					
— 10-25%	9 (21,9)	16 (10,5)					
— 25-75%	15 (36,6)	67 (43,8)					
— 75-90%	0 (0,0)	21 (13,7)					
— 90-97%	2 (4,9)	19 (12,4)					
— выше 97%	4 (9,8)	15 (9,8)					
Вес < 10%	11/41 (26,8)	15/153 (9,8)	0,42	0,82		3,4 [1,4; 8,1]	0,005
Вес < 25%	20/41 (48,8)	31/153 (20,3)	0,49	0,8		3,7 [1,8; 7,8]	0,0002
Рост, перцентили, n (%)							0,01
— ниже 3%	3 (7,3)	1 (0,6)					
— 3-10%	4 (9,8)	5 (3,3)					
— 10-25%	8 (19,5)	16 (10,5)					
— 25-75%	20 (48,8)	80 (52,3)					
— 75-90%	3 (7,3)	34 (22,2)					
— 90-97%	2 (4,9)	13 (8,5)					
— выше 97%	1 (2,4)	4 (2,6)					
Рост < 10%	7/41 (17,1)	6/153 (3,9)	0,54	0,81		5,0 [1,6; 16,0]	0,003
Рост < 25%	15/41 (36,6)	22/153 (14,4)	0,41	0,84		3,4 [1,6; 7,5]	0,001
ИМТ < 16,6	18/41 (43,9)	101/152 (66,5)	0,56	0,66	0,61 [0,54-0,68]	2,5 [1,3; 5,1]	0,008
Переломы, n (%)	6/41 (14,6)	19/153 (12,4)					0,71

* 95% доверительный интервал

ванный показатель СОЭ, рассчитываемый по формуле: $(\text{СОЭ, мм/час} - 20)/10$, при этом $\text{СОЭ} < 20$ мм/час приравнялось к 0, а $\text{СОЭ} > 120$ мм/час — к 120. Для расчета индекса CDAI — Clinical Disease Activity Index использовались те же 2 показателя — врачебная активность заболевания и общая оценка пациента родителем по 10 балльной шкале ВАШ, а также число припухших и болезненных суставов (0-28).

Инструментальные методы исследования

Измерение МПК проводили методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L_1-L_4 (денситометр Hologic QDR 4500C, оснащенный педиатрической референсной базой). Определялись такие показатели, как площадь сканирования (bone area, BA, см²), содержание костного минерала (bone mineral content, BMC, г), МПК (bone mineral density, BMD, г/см³ и Z-критерий, SD). Низкая МПК по отношению к хронологическому возрасту (НМПК) определялась согласно официальным позициям International Society of Clinical densitometry (2007) по Z-критерию < -2,0 SD [20].

Биохимические маркеры костного метаболизма:

Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцин, про-

дукты деградации коллагена I типа — C-концевые телопептиды (CTX) и паратгормон, а также маркеров минерального обмена: общий и ионизированный кальций, фосфор, активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Определение маркеров костного метаболизма: остеокальцина, CTX (методом β -CrossLaps), паратгормона осуществлялось иммуноэлектрохемилюминисцентным способом в иммунологической лаборатории Городского диагностического центра для взрослых №1.

Статистические исследования:

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Использовались методы описательной статистики, количественные величины представлены медианой и интерквартильным размахом (25%—75%). Проводились анализ специфичности и чувствительности, ROC — анализ (определялись отрезные точки, чувствительность и специфичность, AUC — area under the curve — «площадь под кривой»).

РЕЗУЛЬТАТЫ:

В результате исследования были определены антропометрические показатели, клинические симптомы, лабораторные показатели и индексы, претендующие на роль предикторов НМПК. Среди антропометрических параметров снижение веса, линейного роста ниже 10 и 25% перцентилей, а также снижение ИМТ < 16,6 обладали достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Факт наличия перелома не показал достоверной связи со снижением МПК < 2 SD, что связано с более сложными механизмами, определяющими прочность кости в детском возрасте, в отличие от взрослых, у которых снижение МПК является строгим фактором риска перелома. Среди показателей, относящихся к результатам врачебного осмотра, наибольшей специфичностью обладали ВАШ врача > 5,0, индексы DAS > 2,9, DAS28 > 4,2, JADAS 10 > 15,6, JADAS27 > 15,1, CDAI > 18,1, III-IV функциональные классы по Steinbroker. Такие факторы, как системный вариант артрита, применение ГКС, продолжительность артрита > 4,5 лет, число активных и болезненных суставов больше 5 и 9, соответственно, а также продолжительность утренней скованности > 90 минут повышали риск НМПК. Высокой специфичностью обладала родительская оценка активности артрита по шкале ВАШ > 5,8. Среди лабораторных тестов, ассоциированных с повышенным риском НМПК, следует отметить повышение СОЭ > 16 мм/час, СРБ > 22,6 мг/л, лейкоцитоз, снижение гемоглобина и уровня альбуминов. Среди показателей кальций-фосфорного обмена значимыми оказались как уровень общего кальция $\leq 2,42$ ммоль/л, так и уровень неорганического фосфора > 1,59 ммоль/л, что может косвенно отражать дефицит витамина D, часто встречающийся у пациентов с воспалительными заболеваниями. Среди маркеров костного ремоделирования с риском разви-

Клинические симптомы, связанные с НМПК (BMD-Z-критерий < -2.0 SD) у пациентов с ЮИА

Таблица 3

Параметры	НМПК	Норма	Сен-сивность	Специ-фичность	AUC*	ОШ*	p
<i>Данные врачебного осмотра</i>							
ВАШ врача > 5,0	21/40 (52,5)	29/153 (19,0)	0,53	0,81	0,62 [0,61; 0,75]	4,7 [2,3; 9,9]	0,00002
СИР > 28	11/39 (28,2)	10/152 (6,6)	0,28	0,93	0,6 [0,53; 0,67]	5,6 [2,2; 14,4]	0,0001
DAS > 2,9	23/39 (59,0)	48/152 (31,6)	0,59	0,68	0,62 [0,55; 0,69]	3,1 [1,5; 6,4]	0,0016
DAS28 > 4,2	19/39 (48,7)	37/152 (24,3)	0,49	0,76	0,61 [0,54; 0,68]	3,0 [1,4; 6,1]	0,003
Steinbroker > 2	11/40 (27,5)	11/153 (7,2)	0,5	0,83		4,9 [1,9; 12,4]	0,0003
<i>Субтипы артрита</i>							
ОА	16 (39,0)	94 (61,4)					
ПА	16 (39,0)	50 (32,7)					
СА	9 (22,0)	9 (5,9)	0,5	0,85		5,9 [2,0; 17,0]#	0,002
JADAS10 > 15,6	21/41 (52,5)	37/153 (24,2)	0,53	0,76	0,66 [0,59; 0,73]	3,5 [1,7; 7,1]	0,0005
JADAS27 (71) > 15,1	21/41 (52,5)	39/153 (25,5)	0,53	0,75	0,65 [0,58; 0,72]	3,2 [1,6; 6,6]	0,001
CDAI > 18,1	21/40 (52,5)	43/153 (28,1)	0,53	0,72	0,54 [0,57; 0,71]	3,3 [1,5; 7,0]	0,004
Системные ГКС	20/41 (48,8)	32/153 (20,9)	0,33	0,85		2,8 [1,4; 5,8]	0,001
Длит. ЮИА > 4,5 лет	16/40 (40,0)	32/153 (20,9)	0,4	0,79	0,59 [0,52; 0,66]	2,5 [1,2; 5,3]	0,013
<i>Оценка родителям</i>							
ВАШ родителей > 5,8	20/40 (50,0)	27/153 (17,7)	0,5	0,82	0,65 [0,57; 0,71]	4,7 [2,2; 9,8]	0,00002
<i>Суставной статус</i>							
ЧБС > 9	15/39 (38,5)	20/152 (13,2)	0,38	0,87	0,62 [0,54; 0,69]	4,1 [1,9; 9,2]	0,0003
Число акт. суставов > 5	17/40 (42,5)	34/153 (22,2)	0,43	0,78	0,58 [0,51; 0,65]	2,6 [1,2; 5,4]	0,01
Утр. скованность > 90°	22/39 (56,4)	45/152 (29,6)	0,56	0,7	0,64 [0,57; 0,71]	3,1 [1,5; 6,3]	0,002

* 95% доверительный интервал, # референс — олигоартикулярный вариант

тия НМПК оказался связанным повышенный уровень остеокальцина. Наиболее вероятно, повышение уровня остеокальцина носило компенсаторный характер, как попытка организма нивелировать задержку линейного роста, которая чаще всего ассоциируется с низкой МПК по отношению к хронологическому возрасту. Данные представлены в таблицах 2-4.

ОБСУЖДЕНИЕ:

В нашем исследовании проводился поиск простых клинико-лабораторных критериев, ассоциированных с развитием НМПК. Изучение данной проблемы носит важный характер, так как НМПК ассоциируется с задержкой линейного роста и изменением прочности костной ткани.

С внедрением костной рентгеновской денситометрии, позволяющей оценивать количество костной массы осевого и периферического скелета, был выполнен целый ряд исследований, посвященных состоянию МПК у детей с ревматическими заболеваниями. Выделены основные факторы риска НМПК: воспалительная активность [21, 24, 27], ранний возраст дебюта и низкая физическая активность [21], число активных суставов [5, 21, 26], продолжительность заболевания [5, 11, 12, 22, 25], системный и полиартикулярный варианты течения ЮИА [11, 22], применение ГКС [4, 23, 24, 27, 28],

Таблица 4.

Лабораторные показатели, связанные с НМПК (BMD-Z-критерий < -2.0 SD) у пациентов с ЮИА

Параметры	НМПК	Норма	Сен-сивность	Специ-фичность	AUC*	ОШ*	p
<i>Воспалительная активность</i>							
СОЭ > 16 мм/час	19/40 (47,5)	40/153 (26,1)	0,48	0,74	0,61 [0,53; 0,68]	2,6 [1,2; 5,2]	0,009
СРБ > 22,6 мг/л	15/40 (37,5)	28/153 (18,3)	0,38	0,82	0,58 [0,51; 0,65]	2,7 [1,3; 5,9]	0,009
Лейкоциты > 9,8 x 10 ⁹ /л	17/40 (42,5)	28/153 (18,3)	0,43	0,82	0,57 [0,5; 0,64]	3,9 [1,6; 7,0]	0,001
Гемоглобин ≤ 115 г/л	20/40 (50,0)	36/153 (23,5)	0,5	0,77	0,58 [0,51; 0,65]	3,3 [1,6; 6,7]	0,001
Тромбоциты > 387 x 10 ⁹ /л	14/40 (35,0)	25/153 (16,3)	0,35	0,84	0,56 [0,49; 0,63]	2,8 [1,3; 6,0]	0,009
Альбумин < 45,2%	17/40 (42,5)	28/152 (18,4)	0,43	0,82	0,56 [0,49; 0,63]	3,3 [1,5; 6,9]	0,001
<i>Минеральный обмен</i>							
Са общий ≤ 2,42 ммол/л	33/41 (80,5)	98/153 (64,1)	0,8	0,36	0,61 [0,54; 0,68]	2,3 [1,0; 5,4]	0,046
Са 2+ ≤ 1,19 ммол/л	38/41 (92,7)	123/153 (80,4)			0,55 [0,48; 0,62]		0,06
Pi > 1,59 ммол/л	28/41 (68,3)	64/153 (41,8)	0,68	0,58	0,6 [0,53; 0,67]	3,0 [1,4; 6,2]	0,002
Са/Pi ≤ 1,39	22/41 (53,7)	40/153 (26,1)	0,54	0,74	0,64 [0,57; 0,71]	3,3 [1,6; 6,7]	0,0008
Са 2+ /Pi ≤ 0,65	23/41 (56,1)	50/153 (32,7)	0,56	0,67	0,6 [0,53; 0,67]	2,6 [1,3; 5,3]	0,006
<i>Костный метаболизм</i>							
Остеокальцин > 100,5 нг/мл	14/15 (93,3)	20/55 (36,4)	0,93	0,64	0,75 [0,64; 0,85]	24,5 [3,0; 200,4]	0,00009
СТТ > 0,94 нг/мл	12/15 (80,0)	31/55 (56,4)			0,64 [0,52; 0,75]		0,1
ПТГ < 1,88 пг/мл	8/15 (53,3)	19/55 (34,6)			0,53 [0,4; 0,65]		0,19
ОЩФ < 282 Ед/л	30/40 (75,0)	97/151 (64,2)			0,49 [0,42; 0,56]		0,2

* 95% доверительный интервал

антропометрические характеристики пациентов [5,12,24,26], стадия полового развития по Tanner [28].

Основным отличием нашего исследования от предыдущих является использование дополнительных клинических параметров и определение их отрезных значений, что позволило детализировать роль и значимость каждого конкретного параметра в риске реализации НМПК. К тому же, наше исследование является одним из наиболее репрезентативных по численности включенных пациентов, что позволило повысить достоверность, чувствительность и специфичность основных параметров. Была подтверждена роль маркера костного формирования остеокальцина как одного из наиболее значимых индикаторов НМПК. Показано, что НМПК может являться одним из суррогатных биомаркеров, отражающих активность артрита, его долгосрочный прогноз, риск развития других осложнений, а также может служить индикатором, указывающим на необходимость смены терапевтической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Связь НМПК с задержкой линейного роста, активностью артрита, костными метаболическими маркерами, выявленная в данном исследовании, указывает на возможность измерения МПК как интегрального маркера, отражающего степень активности воспалительного процесса, адекватности проводимой терапии. Клинические симптомы ЮИА, связанные с формированием НМПК могут рассматриваться, с одной стороны, как критерии отбора пациентов для уточняющего денситометрического исследования, а также как факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом и течением артрита, требующие пересмотра терапии основного заболевания.

SUMMARY

The aim of this study was to assess the role of simple clinical and laboratorial markers for prediction of low bone mineral density (LBMD < -2 SD) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Low weight and linear growth (<10% and 25%), BMI < 16.6, MD VAS > 5.0, DAS > 2.9, DAS28 > 4.2, JADAS 10 > 15.6, JADAS 27 > 15.1, CDAI > 18.1, Steinbrocker's functional class > 2, systemic arthritis, corticosteroid treatment, arthritis duration > 4.5 years, number of active joints > 5, number of painful joints > 9, morning stiffness > 90 minutes, parental overall JIA activity (VAS) > 5.8, ESR > 16 mm/h, CRP > 22.6 mg/l were associated with increased risk of LBMD in JIA children. Among metabolic markers Ca total \leq 2.42 mmol/l and Pi > 1.59 mmol/l also increased the possibility of LBMD. Our data can help to identify the JIA patients at risk for LBMD and to suggest the indications for densitometry evaluation of JIA children.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, low bone mineral density, BMD, densitometry, inflammation.

ЛИТЕРАТУРА

- White PH. Clinical features of juvenile rheumatoid arthritis. In Hochberg MC, editor. Rheumatology, Edinburgh: Mosby; 2003. pp. 959–74.
- Caparbo VF, Prada F, Silva CAA, et al. Serum from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) inhibits differentiation, mineralization and may increase apoptosis of human osteoblasts "in vitro". Clin Rheumatol 2009;28(1):71-7.
- Burnham JM, Shults J, Dubner SE, et al. Bone Density, Structure, and Strenth in Juvenile Idiopathic Arthritis. Importance of Disease severity and Muscle Deficits. Arthritis Rheum 2008;58(8):2518-27.
- Celiker R, Bal S, Bakkaloğlu A, et al. Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. Rheumatol Int 2003;23(3):127-9.
- Lien G, Flatø B, Haugen M, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. Arthritis Rheum 2003;48(8):2214-23.
- Spelling P, Bonfá E, Caparbo VF, et al. Osteoprotegerin/RANKL system imbalance in active polyarticular-onset juvenile

idiopathic arthritis: a bone damage biomarker? Scand J Rheumatol 2008;37(6):439-44.

7. Cohran VC, Griffiths M, Heubi JE. Bone Mineral Density in Children Exposed to Chronic Glucocorticoid Therapy. Clin Pediatr (Phila) 2008;47(5):469-475.

8. Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, et al. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2007;34(4):831-6.

9. Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, et al. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2006;33(8):1642-5.

10. Haugen M, Lien G, Flatø B, et al. Young Adults with Juvenile Arthritis in Remission Attain Normal Peak Bone Mass at the Lumbar Spine and Forearm. Arthritis Rheum 2000;43(7):1504-10.

11. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, et al. Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. J Rheumatol 2004;31:981-5.

12. Njeh CF, Shaw N, Gardner-Medwin JM, et al. Use of quantitative ultrasound to assess bone status in children with juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. J Clin Densitom 2000;3:251-60.

13. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum 2005;52(9):2625-2636.

14. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:44-8.

15. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005;23:S100-8.

16. Bazzo A, Consolaro A, Ruperto N, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2009;36:183-90.

17. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol 2005;23:S93-9.

18. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2003;42:244-57.

19. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism 2009;61(5):658-666.

20. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitom 2008;11:6-21.

21. Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997;40(11):1967-75.

22. Pereira RM, Corrente JE, Chahade WH, et al. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1998;16:495-501.

23. Brik R, Keidar Z, Schapira D, et al. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. J Rheumatol 1998;25:990-2.

24. Kotaniemi A, Savolainen A, Kroger H, et al. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation, and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol 1999;28(1):19-26.

25. Chlebna-Sokol D, Brozik H, Bujnowski T, et al. Significance of densitometry and biochemical tests in diagnosis of osteoporosis in children suffering from juvenile rheumatoid arthritis. Med Sci Monit 1999;5:720-5.

26. Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, et al. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. Arthritis Rheum 2000;43:531-40.

27. Kotaniemi A, Savolainen A, Kautiainen H, et al. Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. Pediatrics 1993;91:1127-30.

28. Bianchi ML, Cimaz R, Galbiati E, et al. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Osteoporos Int 1999;10:20-5.