

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Динмухаммадиева Д.Р., Каримджанов И.А., Садикова Н.Б.
Ташкентский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. Турли клиник шакллардаги ювенил идиопатик артрит (ЮИА) билан касалланган болаларда суяк тўқимаси шикастланиш частотасини аниқлаш ва суяк тўқимаси метаболизмининг хусусиятларини, хусусан остеокальцин даражаси ҳамда унинг иммунологик маркерлар (антициклические цитруллинланган пептидга қарши антитаналар – АЦЦП) билан корреляциясини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга 6 ёшдан 16 ёшгача бўлган 35 нафар ювенил идиопатик артрит билан касалланган болалар жалб этилди. Уларда суяк тўқимаси метаболизми билан боғлиқ иммунологик ва метаболик кўрсаткичлар ўрганилди.

Натижалар. Суяк тўқимаси шикастланиши олигоартикуляр шаклдаги болаларнинг 69,4%ида ва полиартикуляр шаклдаги болаларнинг 86,6%ида кузатилди. Бу ҳолатлар оқсоқлик, функционал ҳаракатланишининг пасайиши, эрталабки бўғимлардаги қотишиши, мушак кучсизлиги ва бўғим атрофи мушакларининг гипотрофияси билан намоён бўлди ($p=0,065$). ЮИА билан касалланган болаларда остеокальцин даражаси соғлом назорат гуруҳи болаларига нисбатан анча паст эканлиги аниқланди ($p<0,001$). Юқори АЦЦП антитаналарига эга беморларда остеокальцин билан тесқари корреляция кузатилди ($r=-0,461$; $p<0,001$), бу эса суяк тўқимасида минераллаш ва ремоделлаш жараёнларининг бузилишига ишора қилади.

Хулосалар. Олинган маълумотлар ЮИА билан касалланган болаларда суяк метаболизми кўрсаткичларини эрта баҳолаш ва иммунологик ҳолатни мунтазам мониторинг қилишни тавсия этишига имкон беради.

Калит сўзлар: ювенил идиопатик артрит, суяк тўқимаси, остеокальцин, АЦЦПга қарши антитаналар, суякнинг минерал зичлиги, суяк ремоделлашиши.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из наиболее частых хронических ревматологических заболеваний у детей, характеризующееся воспалением суставов, системными проявлениями и ухудшением качества жизни. Несмотря на значительное улучшение прогноза с введением современных иммуномодулирующих и биологических препаратов, дети с ЮИА продолжают испытывать проблемы, связанные с опорно-двигательным аппаратом, включая снижение минеральной плотности костей, повышенный риск остеопении и остеопороза, а также

SUMMARY

Objective of the study. To determine the frequency of bone tissue involvement in children with various clinical forms of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and to assess the features of bone metabolism, particularly osteocalcin levels and their correlations with immunological markers (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-CCP).

Materials and methods. The study included 35 children aged 6–16 years with juvenile idiopathic arthritis. Immunological and metabolic indicators of bone metabolism were evaluated.

Results. Bone tissue involvement was observed in 69.4% of children with the oligoarticular form and in 86.6% of those with the polyarticular form of JIA, accompanied by limping, reduced functional mobility, morning stiffness, muscle weakness, and hypotrophy of periarticular muscles ($p = 0.065$).

Osteocalcin levels in children with JIA were significantly lower than in healthy peers ($p < 0.001$). In patients with high anti-CCP antibody levels, an inverse correlation with osteocalcin was identified ($r = -0.461$; $p < 0.001$), indicating impaired processes of mineralization and bone remodeling.

Conclusions. These findings support the recommendation for early assessment of bone metabolism parameters and monitoring of immunological status in children with JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, bone tissue, osteocalcin, anti-CCP antibodies, bone mineral density, bone remodeling.

нарушения роста [1,2]. Кость – динамическая ткань, постоянно подвергающаяся ремоделированию: процессам резорбции (остеокласты) и формирования (остеобласты). Биомаркеры костеобразования и костной резорбции позволяют оценивать обменные процессы в кости. Одним из таких маркеров является Остеокальцин (ОС) – протеин, синтезируемый остеобластами, который связывается с минеральной матрицей кости и считается индикатором активности остеобластов [3]. У детей с ЮИА нарушаются механизмы костного формирования и накопления кост-

ной массы по ряду причин: хроническое воспаление (продуцируются цитокины – TNF- α , IL-6 и др.), снижение физической активности из-за боли и утренней скованности, применение глюкокортикоидов и других препаратов, а также возможное само заболевание влияет на рост и метаболизм кости [4]. В современной литературе сообщается о повышенной частоте низкой минеральной плотности (BMD) и нарушениях маркеров костного обмена у детей и подростков с ЮИА. Например, исследование испанских авторов показало, что у детей с ЮИА снижена BMD и имеются ассоциированные факторы: прирост костной массы, состав тела и активность заболевания. Другой польский анализ маркеров костного обмена у детей с ЮИА отметил, что уровни остеокальцина и других маркеров могут быть изменены, однако прямых связей с DXA-показателями выявлено не было [5]. В связи с этим цель нашего исследования – на базе собственного материала определить частоту поражения костной ткани у детей с различными формами ЮИА, оценить уровни остеокальцина и исследовать корреляцию между уровнем антител к АЦЦП и маркером остеокальцина, с тем чтобы уточнить характер нарушения костного обмена и возможные клинико-лабораторные маркеры риска [6,7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту поражения костной ткани у детей с различными клиническими формами ЮИА и оценить особенности метаболизма костной ткани, в частности уровень остеокальцина и его корреляции с иммунологическими маркерами (антителами к антициклическому цитруллинированному пептиду, АЦЦП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены дети с диагнозом ЮИА, установленным по критериям Ювенильный идиопатический артрит (по классификации Международной лиги ассоциаций ревматологов – ILAR) с различными клиническими формами (олигоарткулярная и полиарткулярная). Контрольную группу составили здоровые дети сопоставимого возраста и пола без хронических соматических заболеваний. Для каждого ребёнка фиксировались: форма заболевания (олигоарткулярная или полиарткулярная), наличие поражения костной ткани (по данным клинической оценки: хромота, снижение функциональной подвижности, утренняя скованность суставов, мышечная слабость и гипотрофия околосуставных мышц), длительность заболевания, применение глюкокортикоидов и иммуномодулирующих препаратов. Поражение костной ткани было определено как наличие хотя бы одного из следующих признаков: хромота, утренняя скованность, снижение суставной подвижности (функциональное ограничение), мышечная слабость и гипотрофия околосуставных мышц (в комбинации с формой заболевания). Частота такого поражения рассчитывалась отдельно для форм заболевания: олигоарткулярной и полиарткулярной. У

всех участников исследования определяли уровень остеокальцина (ОС) в сыворотке крови, а также наличие антител к антициклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Статистически оценивали различия между группами и поиск корреляции между ОС и уровнем АЦЦП. Частоты поражения костной ткани представлены в % для каждой формы болезни. Сравнение уровней остеокальцина между пациентами и контролями выполнено с использованием соответствующего статистического теста (например, t-тест или U-тест Манна-Уитни). Корреляция между уровнем ОС и АЦЦП рассчитана по коэффициенту корреляции Пирсона или Спирмена (в зависимости от распределения). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Исследование выполнено с учётом принципов Хельсинкской декларации и разрешено локальным этическим комитетом. Все участники (или их родители) дали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных было установлено, что поражение костной ткани зарегистрировано у 69,4 % детей с олигоарткулярной формой ЮИА и у 86,6 % детей с полиарткулярной формой. Клинические проявления включали: хромоту, снижение функциональной подвижности суставов, утреннюю скованность, выраженную мышечную слабость и гипотрофию мышц, окружающих суставы ($p = 0,065$). Эти данные свидетельствуют о более высокой распространённости костных нарушений при полиарткулярной форме по сравнению с олигоарткулярной. При сравнении пациента с ЮИА и здоровой контрольной группы выявлено значимое снижение сывороточного уровня остеокальцина в группе ЮИА ($p < 0,001$). Это указывает на снижение активности остеобластов и нарушенное формирование кости у этих детей. У пациентов с высоким уровнем антител к АЦЦП обнаружена обратная корреляция с уровнем остеокальцина ($r = -0,461$; $p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что более выраженный аутоиммунный компонент (высокий АЦЦП) ассоциирован с более низкой активностью остеобластов и, соответственно, большей степенью нарушения костного ремоделирования. В нашем исследовании впервые (в рамках авторского материала) продемонстрировано, что у детей с ЮИА высока частота поражения костной ткани – почти 7 из 10 при олигоарткулярной форме и почти 9 из 10 при полиарткулярной форме. Эти цифры согласуются с данными литературы, согласно которым у детей с ЮИА нередко наблюдается снижение минеральной плотности костей и нарушение костного обмена. Более высокая частота поражения костной ткани при полиарткулярной форме (86,6 %) по сравнению с олигоарткулярной (69,4 %) отражает более агрессивный клинический курс, большую нагрузку на суставы и, вероятно, более выраженные воспалительные процессы. Проявления – хромота, утренняя скованность, снижение подвижности, мышечная слабость – мо-

гут быть не только следствием поражения суставов, но и следствием изменения костно-мышечной оси: мышечная слабость и гипотрофия околоуставных мышц ухудшают механическую нагрузку на кость, что снижает стимулы для накопления костной массы. Результат $p = 0,065$ говорит о тенденции, но не достижении статистической значимости, что может быть обусловлено ограниченной выборкой. Тем не менее, клиническое значение данной разницы не вызывает сомнений. Снижение уровня остеокальцина у детей с ЮИА ($p < 0,001$) подтверждает механизм угнетения активности остеобластов и, как следствие, снижение костеобразования. Это в согласии с литературой: Carrasco et al. сообщили об уменьшенном уровне остеокальцина у детей с активным ревматическим заболеванием. Также анализ итальянских и польских авторов показывает, что маркеры костного обмена (включая ОС) могут быть снижены у детей с ЮИА. Механическое снижение остеокальцина может быть следствием нескольких факторов: хроническое воспаление (\uparrow IL-6, TNF- α) подавляет остеобластическую активность; применение глюкокортикоидов снижает образование костной массы; снижение физической активности уменьшает механический стимул костеобразования. Кроме того, иммунная активация (включая антитела к АЦЦП) может усиливать катаболизм костной ткани через активацию RANK/RANKL/OPG системы. Установленная обратная корреляция ($r = -0,461$) между уровнем антител к АЦЦП и остеокальцином у пациентов с ЮИА является важным наблюдением. Антитела к АЦЦП широко рассматриваются как серологический маркер аутоиммунной активности при артритах (в частности взрослой форме ревматоидного артрита), и их присутствие может отражать более выраженный аутоиммунный компонент. Наши результаты указывают, что более высокая аутоиммунная активность (высокий АЦЦП) связана с более выраженным нарушением остеобластической функции. Это согласуется с гипотезой о том, что аутоиммунное воспаление напрямую или опосредованно нарушает костный обмен. В литературе нет достаточного количества работ, специально посвящённых корреляции АЦЦП \rightleftharpoons остеокальцин у детей с ЮИА, поэтому наше исследование дополняет эту нишу. В исследованиях взрослых пациентов с ревматоидным артритом (и высоким АЦЦП) отмечают снижение ВМД и ухудшение костного метаболизма; аналогичные механизмы могут действовать и у детей с ЮИА.

ВЫВОДЫ

1. В представленном исследовании подтверждена высокая частота поражения костной ткани у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), особенно при полиартикулярной форме заболевания.

2. Значительное снижение уровня остеокальцина свидетельствует о нарушении остеобластической активности и угнетении процессов костеобразования.

3. Обратная корреляция между уровнем антител к АЦЦП и остеокальцином подчёркивает важную роль аутоиммунных механизмов в нарушении процессов костного ремоделирования.

4. Полученные данные указывают на необходимость раннего включения оценки состояния костной ткани и маркеров костного обмена в систему клинического мониторинга детей с ЮИА.

5. Рекомендуется разработка интегрированных стратегий профилактики и реабилитации костных нарушений, включающих контроль активности заболевания, коррекцию физической активности, питание и мониторинг биомаркеров костного обмена.

6. В дальнейшем целесообразно проведение проспективных исследований с оценкой минеральной плотности кости (ВМД), маркеров резорбции (β -СТХ и др.), а также интеграцией данных о физической активности, составе тела и нутрициональном статусе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д.Р Динмухаммадиева, И.А Каримджанов и др. Реабилитация при ювенильном идиопатическом артрите: мультидисциплинарный подход (обзор литературы). Журнал Рецепт. 2025. Том 28. Номер 3
2. Advances in the application of bone turnover markers for monitoring metabolic bone diseases. *Front Endocrinol.* 2025
3. Carrasco R, et al. Biochemical markers of bone turnover associated with bone mineral density in children with rheumatic disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(Suppl 3):766–772.
4. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Martín Pedraz L, et al. Low bone mineral density in juvenile idiopathic arthritis: prevalence and associated factors. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:218-225.
5. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Chlebna-Sokół D, Smolewska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers. *Adv Med Sci.* 2017;62(1):153-160.
6. Okumus O, Erguven M, Deveci M, et al. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2008;75:239-243.
7. Tzoufi M, et al. Changes of mineral metabolism in juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.* 1994;83(7):708-712.