

УДК 615.065:616.72-002.77-058.86:612.751.1:611-018.4

© А.В. Матвеев, Е. И. Коняева, 2010.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ РОСТА ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ПРОЦЕССОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ДАННЫМИ ДЕНСИТОМЕТРИИ

А.В. Матвеев, Е. И. Коняева

*Кафедра фармакологии и фармакотерапии*

*Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь.*

### CORRELATION OF STATURE, ACTIVITY OF BONE REMODELING AND ULTRASOUND DATA IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

O. V. Matvieiev, E. I. Konjaeva

#### SUMMARY

The main changes of biochemical and physical-chemical structure of bile of vesical portion in children with functional disorders of hepatobiliary system were presented in the article. Analysis of comparative estimation of fractal measurement of bile crystals in children with functional disorders of bilidynamics in comparison with group of control was brought.

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОСТУ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З АКТИВНІСТЮ ПРОЦЕСІВ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ І ДАНИМИ ДЕНСИТОМЕТРІЇ

А.В. Матвєєв, Е. И. Коняєва

#### РЕЗЮМЕ

У статті проаналізовано взаємозв'язок росту дітей хворих на ювенільний ревматоїдний артрит з показниками щільності кісток під впливом засобів базисної терапії. Також було вивчено механізми розвитку порушень росту, що зв'язані зі змінами процесів ремоделювання кісткової тканини. У роботі було знайдено зв'язок росту з фармакотерапією в групах відсутності базисного лікування та у хворих, що лікуються метотрексатом, глюкокортикоїдами, азатиоприном, циклоспорином А, а також доказано роль порушень кісткового синтезу і резорбції в патогенезі розвитку таких порушень.

**Ключевые слова:** рост, ЮРА, базисная терапия, костная ткань.

Снижение плотности костной ткани - остеопения и остеопороз - становятся актуальной проблемой в связи с их высокой распространённостью. Заболеваемость приобретает характер «безмолвной эпидемии» и выходит по распространённости на четвертое место в структуре неинфекционной заболеваемости [7,8,9].

Несмотря на существующие разногласия, многочисленные исследования демонстрируют высокую распространённость нарушений плотности костной ткани у детей. Проведённое в 2003-2004 годах в России эпидемиологическое исследование, выявило наличие остеопении или остеопороза у 10-30% обследованных детей 5-16 лет [11].

Подобная распространённость этой патологии отмечается и в Украине [7]. Взаимосвязь роста тела ребенка и темпов его увеличения может выступить доступным клиническим критерием оценки состоя-

ния костной ткани [2,3]. При этом следует помнить, что нарушение роста является одним из ведущих среди внесуставных проявлений ЮРА, описанным еще G.F.Still, и является серьезной проблемой.

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, констатируют снижение темпов роста у 25-87% детей с этим заболеванием.

Высказывается мнение, что определенную роль в этом процессе играет медикаментозное воздействие на костную ткань, однако полученные результаты исследований влияния сульфасалазина, метотрексата, преднизолона неоднозначны и требуют уточнения [2,3,10].

В связи с этим нами была поставлена задача: изучить взаимосвязь роста пациентов и состояния костной ткани под влиянием средств базисной терапии и оценить роль оценки роста как маркера нарушения плотности костной ткани.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у пациентов КРУ «Республиканская детская клиническая больница», находящихся на плановом лечении, а также поступивших для уточнения диагноза или коррекции терапии в плановом порядке в период с января 2006 года по февраль 2009 года. В работу были включены 153 пациента в возрасте от пяти до 15 лет с верифицированным, согласно принятым критериям, диагнозом ЮРА. Количество пациентов мужского пола составило 30 человек (19,6%), женского – 123 (80,4%).

В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 6 групп – контрольную и 5 опытных: в группу контроля (39 наблюдений) вошли дети с ЮРА, не получающие средства базисной терапии, опытные группы составили дети с ЮРА, получающие метотрексат (47 наблюдений), комбинацию метотрексата и глюкокортикоидов (27 наблюдений), сульфасалазин, азатиоприн и циклоспорин А (19, 10 и 11 наблюдений соответственно). Длина тела измерялась при помощи ростомера. Диагностику остеопении и ОП, функциональное состояние клеток КТ изучали при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора StatFax 2100 (США).

В работе использовались наборы реактивов для иммуноферментного анализа концентрации остео-

кальцина крови и деоксипиридинолина мочи производства фирм Nordic Bioscience Diagnostics A/S и Quidel Corporation. Структурно-функциональное состояние костной ткани изучали с помощью ультразвукового денситометра «Omnisense 7000S» (фирма Sunlight Medical Ltd, Израиль). Прочность костной ткани исследовалась в дистальном отделе лучевой кости по скорости прохождения ультразвуковой волны (Speed of sound – SOS, м/с).

Все данные подвергнуты статистической обработке с помощью программы Excel лицензированного пакета Microsoft Office 2003 в среде Windows Vista и специализированных программ MedStat - (Copyright © 2003-2006 – г.Донецк). Для статистической обработки результатов применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверными считали результаты при значении  $P < 0,05$ , что принято в биологии и медицине [4,5,6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных литературы известно, что среди различных факторов, оказывающих влияние на формирование пика костной массы и ее состояние, важная роль отводится, прежде всего, возрасту человека [1,8]. Мы проанализировали средние значения и динамику изменения роста с ЮРА во всех опытных группах и провели их сравнение между собой (табл.1 и рис.1).

Таблица 1

Рост пациентов контрольной и опытных групп (M±m), n=153

	Контроль	MTX	MTX+ГК	Сульфасалазин	Циклоспорин А	Азатиоприн
Рост (см)	132,89±4,32	138,77±3,03	125,77±3,74	154,05±4,3*	121,18±9,41	111,77±4,25*

Примечание: \* - статистическая значимость различия между контрольной и опытными группами  $P < 0,05$ .

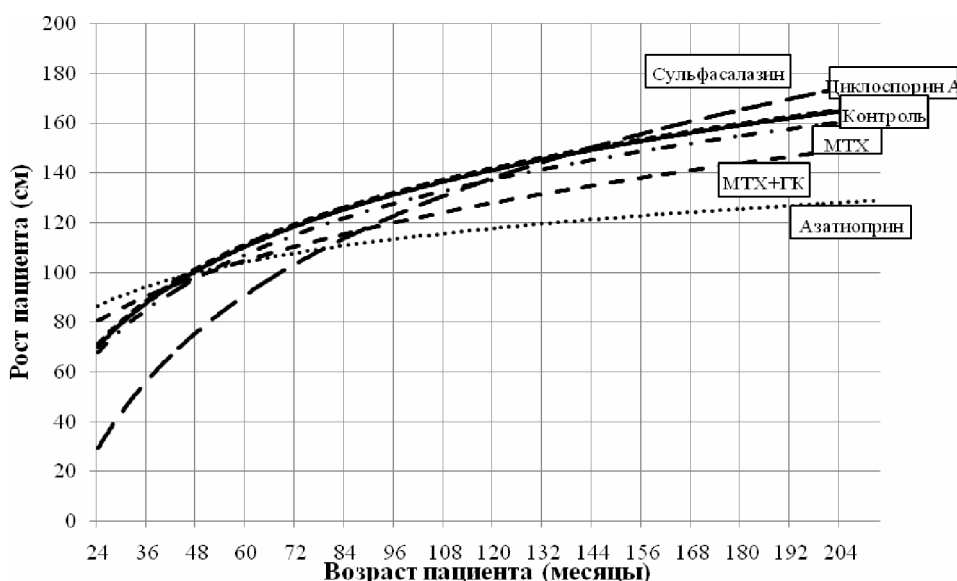


Рис. 1. Изменение длины тела пациентов контрольной и опытных групп в зависимости от возраста (n=153).

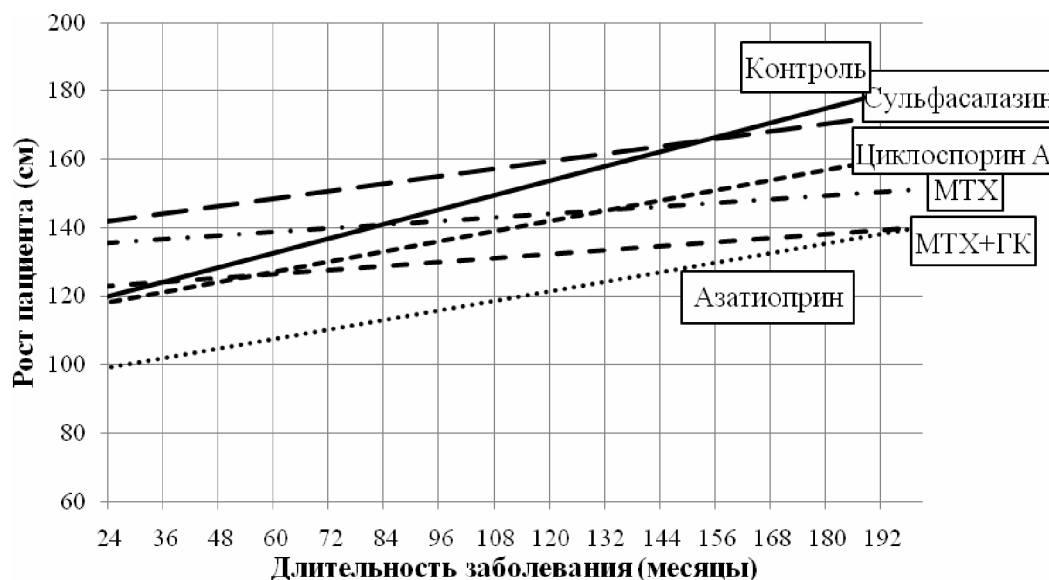
В соответствии с рекомендациями ВОЗ [12] нами в каждой группе (таблица 2) был проведен центильный анализ показателей роста

Таблица 2

**Рост пациентов контрольной и опытных группах  
(% от общего числа пациентов в группе), n=153**

	Контроль	MTX	MTX+ГК	Сульфасалазин	Циклоспорин А	Азатиоприн
до 3 центиля	7,69	48,15	14,89	5,26	27,27	0
3-10 центиль	7,69	11,11	14,89	15,79	9,09	30
10-90 центиль	74,36	33,33	70,21	73,68	36,36	70
90-97 центиль	0	0	0	10,53	0	0
выше 97 центиля	10,26	7,41	0	0	27,27	0

При изучении динамики зависимости роста пациентов от длительности течения ЮРА, мы выявили ряд заслуживающих внимания особенностей (рис.2).



**Рис. 2. Динамика роста пациентов контрольной и опытных групп в зависимости от длительности ЮРА (n=153).**

Кроме продолжительности болезни на состояние скелета и массу тела больных может влиять активность процесса, структура которого представлена на рисунке 3.

При изучении связи длины тела и характеристик базисной терапии нами были выявлены средние положительные значения коэффициентов корреляции между дозировкой MTX и ростом в группах больных, получающих, только MTX и его комбинацию с ГК ( $r=0,389$  и  $r=0,52$  при  $p<0,05$ ).

Также установлены связи для доз циклоспорина А и азатиоприна с ростом ( $r=0,642$  и  $r=0,781$  при  $p<0,05$  соответственно). В группе азатиоприна связь длительности лечения и роста была определена как

сильная положительная ( $r=0,946$ ,  $p<0,05$ ).

Нам представляется важным, что низкие дозы MTX (2,5-10 мг в неделю), циклоспорина А (25 мг в день) и азатиоприна (12,5 мг в день) проявили менее выраженное влияние на рост детей, а ГК, хоть и обладают хорошо известным угнетающим действием на рост, в перспективе улучшают его динамику.

Для решения поставленной нами задачи на следующем этапе мы провели анализ его связи с маркерами костного метаболизма и данными ультразвуковой денситометрии, так как именно костная ткань определяет состояние скелета и его рост.

Данные, характеризующие состояние костной ткани представлены в таблице 3.

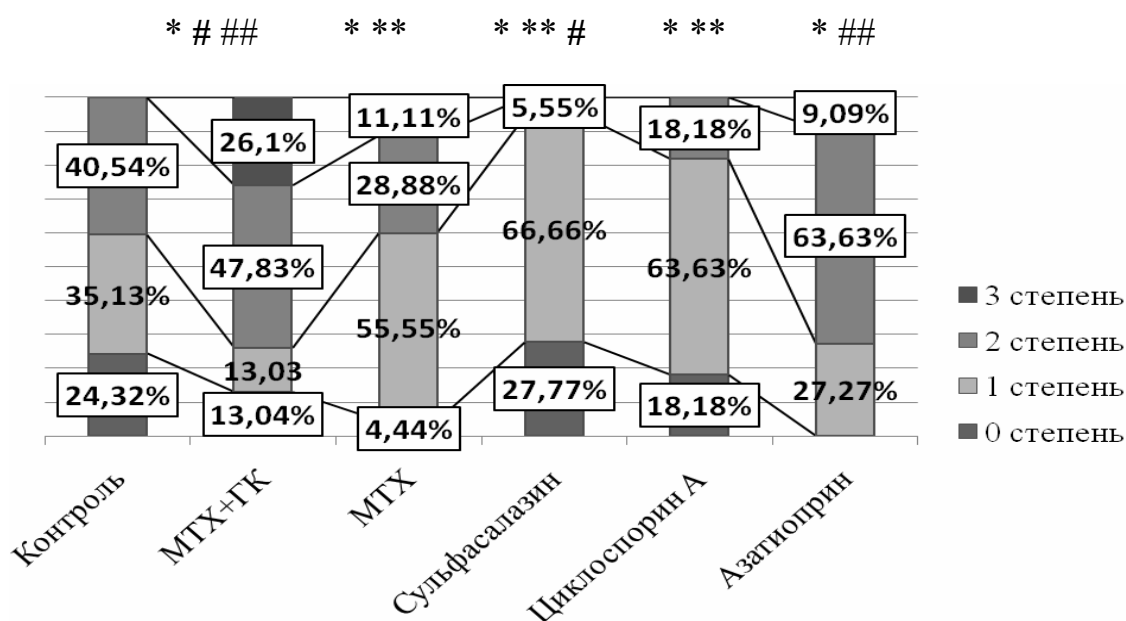


Рис. 3. Структура активности ЮРА контрольной и опытных групп (n=153). Примечание: значимость различия  $\chi^2$   $p < 0,05$ : \* - по сравнению с контролем, \*\* - по сравнению с MTX+ГК, # - по сравнению с группой MTX, ## - по сравнению с группой циклоспорина А.

Таблица 3

Показатели ультразвуковой денситометрии и маркеров метаболизма КТ у больных ЮРА в зависимости от проводимой фармакотерапии, ( $M \pm m$ ; n=153)

	Конт- роль	MTX	MTX+Г К	Сульфа- салазин	Цикло- спорин А	Азатио- прин
SOS (м/с)	3695± 86,9	3727± 99,25	3680± 121,3	3833± 93,26*#	3665± 183,3	3642± 25,44
SD	-0,67± 0,29	-0,575± 0,64#	-0,96± 1,06	-0,05± 0,7*#	-0,44± 1,21	-0,82± 0,48
Остео-кальцин мкг/л	8,53± 0,22	6,98± 0,23*#	5,47± 0,26*	8,66± 0,18#	6,18± 0,46*	5,03± 0,17*
деоксипи- ридинолин нмоль/ммоль креатинина	5,31± 0,14#	5,38± 0,19#	6,47± 0,35*	4,97± 0,18#	5,43± 0,22	6,18± 0,41

Примечание: \* - статистическая значимость различия с контрольной группой  $p < 0,05$ , # - статистическая значимость различия с группой MTX+ГК  $p < 0,05$ .

Динамика наиболее важного показателя SD показана на рисунке 4.

В результате расчета коэффициентов Спирмена с статистически значимые высокие значения ( $p < 0,05$ ) были получены во всех группах между величиной роста и скоростью ультразвука в КТ: в группе детей, не получающих фармакотерапию,  $s = 0,820$ , в группе MTX+ГК  $s = 0,706$ , в группе метотрексата  $s = 0,839$ , в группе сульфасалазина  $s = 0,695$ , в группе циклоспорина А  $s = 0,795$  и в группе азатиоприна  $s = 0,793$ .

Стандартное отклонение плотности КТ (SD) значимо обратно связано с ростом пациента в группах

контроля и азатиоприна ( $s = -0,436$  и  $s = -0,89$  при  $p < 0,05$  соответственно). Анализ зависимости роста от конкретного маркера ремоделирования позволяет выявить механизмы нарушения темпов роста в группах.

Мы обнаружили, что величина роста ребенка значимо отрицательно и сильно коррелирует с концентрацией остеокальцина, то есть костным синтезом, в группе пациентов, не принимающих базисные препараты ( $s = -0,855$ ,  $p < 0,05$ ), а выраженность резорбции, определяемая с помощью дезоксипиридинолина, с ростом в той же группе ( $s = 0,492$ ,  $p < 0,05$ ) и группе с применением циклоспорина А ( $s = 0,847$ ,  $p < 0,05$ ).

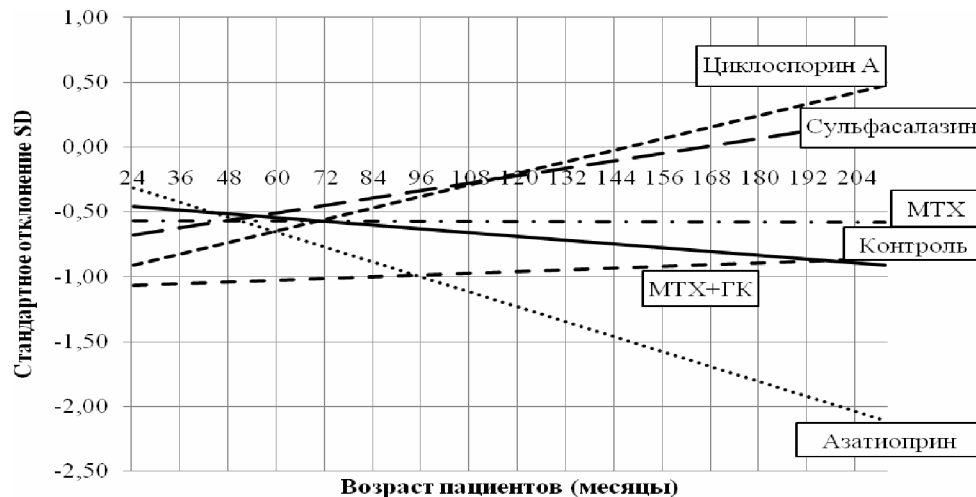


Рис. 4. Динамика показателя SD плотности КТ у пациентов исследуемых групп в зависимости от возраста, n=153.

#### ВЫВОДЫ

Нами было обнаружено, что изменение роста у пациентов с ЮРА, не получающих базисную терапию, обусловлено нарушением синтеза матрикса костной ткани остеобластами, а ведущим механизмом нарушения роста у детей, принимающих циклоспорин А, является активация костной резорбции, осуществляемой остеокластами, так как величина роста пациентов этой группы оказалось сильно и значимо связана именно с дезоксирипиридинолином ( $\rho=0,847, p<0,05$ ).

Несмотря на то, что в группе азатиоприна статистически значимых коэффициентов между конкретными маркерами ремоделирования и ростом получено не было, значимая связь плотности костной ткани и длины тела свидетельствует о влиянии этого препарата на процессы роста скелета.

Стоит отметить, что нам не удалось доказать влияние приема сульфасалазина и метотрексата на темпы роста больных. Тот факт, что в этих группах связей между SD и ростом не обнаружилось, может дополнительно свидетельствовать о неприемлемости использования величины роста в качестве маркера остеопении у этой категории больных. У детей, в комплекс лечения которых входила комбинация МТХ и ГК, мы также не выявили подобной зависимости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Банникова Р. Структурно – функциональное состояние костной ткани у студентов / Р. Банникова, А. Рашед // Теорія і методика фізичного виховання і спорту. – 2008. – №4. – С. 3 – 7.
2. Бойко Я.Є. Аналіз причин затримки росту у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит / Я.Є. Бойко, І.І. Грицюк, Т.В. Бурак // Український ревматологічний журнал. – 2006. – Т.24, №2. – С. 70 – 73.
3. Васильева Т.Г. Патогенетические аспекты остеопении при ювенильных артритах / Т.Г. Васильева, Ф.Ф. Антоненко // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, №6. – С. 123

–128.

4. Гланц С. Медико – биологическая статистика / Пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. – М.: Практика, 1998. – 459с.

5. Головач І.Ю. Структурно-функціональна характеристика кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит / І.Ю. Головач, Е.М. Нейко, В.В. Поворознюк // Укр. Мед. часопис. – 2000. – №2 – С.151 – 154.

6. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Образование кости / Б.И. Минченко, Д.С. Беневоленский, Р.С. Тишина // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4, Ч.2 – С.11-17.

7. Поворознюк В.В. Возрастные аспекты структурно – функционального состояния костной ткани населения Украины / В.В. Поворознюк // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 15 – 22.

8. Ригтз Б.Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. (пер. с англ.) / Б.Л. Ригтз, Мелтон III. – СПб: Невский Диалект, 2000. – 588 с.

9. Руденко Э.В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика: практическое руководство для врачей / Э.В. Руденко. – Минск.: Бел. наука, 2001. – 153 с.

10. Текученко Е.В. Общая характеристика физического развития и структурно – функциональное состояние костной ткани детей, больных ювенильным ревматоидным артритом / Е.В. Текученко, Н.Н. Каладзе // «Таврический медико – биологический вестник». – 2006. – Т 9, №2. – С. 49 – 52.

11. Щеплягина Л.А. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Рос. педиатр. журн. – 2004. – № 1. – С. 4 – 10.

12. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis / WHO Technical Report Series 843. – WHO: Geneva, 1994. – 157 p.