

УДК: 616.71-007.234-06:616.72-002.2-053.5

*МАРТА ДЖУС*

## **РОЗВИТОК ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ**

*Національний медичний університет ім. Богомольця О.О.,  
Київ, Україна, Dzhusm@yahoo.co.uk*

*Проведено літературний огляд розповсюдженості ювенільного ревматоїдного артриту, його варіантів перебігу та особливостей лікування. Звернено увагу на зв'язок ЮІА з остеопорозом. З'ясовано основні механізми розвитку локального та системного остеопорозу при ЮІА. Звернено увагу, що не лише глюкокортикоїди, а й наявність хронічного запалення, іммобілізація та гіпотрофія впливають на розвиток остеопорозу. Особливу увагу звернено на зв'язок зросту пацієнта на ЮІА з остеопорозом і роль гормону росту та інсуліноподібний фактор росту І. Розглянуто вплив прозапальних цитокінів, які продукує синовіальна мембрана, таких як TNF, IL-1, IL-6, IL-17, у дорослих пацієнтів з ЮІА на резорбцію кістки. Виявлено, що активатор рецепторів ядерного фактора карра В (RANK) і його ліганд (RANKL) мають суттєве значення для остеокластогенезу і функції остеокластів. Доведено, що співвідношення матричних металопротеїназ (MMPs) до інгібіторів тканинної металопротеїнази І (TIMP1) відповідають за деструкцію хряща і періартикулярне ерозивне ураження кістки при ЮІА і є значно вищим при всіх формах ЮІА порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Отже, своєчасне та ефективне лікування ЮІА у дітей та підлітків може поліпшити стан кісткової тканини. Пацієнти, які страждали ЮІА в дитячому та підлітковому віці могли втратити кісткову масу і тому належать до групи підвищеного ризику переломів на фоні остеопорозу.*

**Ключові слова:** *мінеральна щільність кісткової тканини, ювенільний ідіопатичний артрит у дорослих, прозапальні цитокіни, RANK, металопротеїнази, глюкокортикоїди.*

Marta DZHUS

## DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,  
Dzhusm@yahoo.co.uk

*A literature review of various causes of osteoporosis in children and young adults with a history of Juvenile idiopathic arthritis (JIA) was conducted in the article. In Ukraine, the number of cases of JIA is 24/100000 annually, with the highest incidence documented in Chernihiv region (48/100000), and lowest — in Kherson and Ivano-Frankivsk regions (29 and 28/100000 respectively). Although it is traditionally believed that osteoporosis is inherent mainly to older people, young people with JIA often exhibit significant loss of bone mineral density (BMD). This is caused by several factors such as 1) the presence of chronic inflammation; 2) therapy with glucocorticoids (GC); 3) hypodynamia due to pain and marked hypotrophy of muscles. The role of various pro-inflammatory cytokines, RANK/RANKL, matrix metalloproteinases (MMPs) in BMD was analysed. Particular attention was paid to the connection of height of patients with JIA and osteoporosis and the role of growth hormone and insulin-like growth factor I. An important difference between JIA and rheumatoid arthritis in adults consists in growth delay in children with JIA: deceleration of growth, low height in adulthood, and local deceleration of growth in the areas of the inflamed joints. Significantly lower height was detected in 11% of children with JIA and in 41% of children with a systemic form of the disease. The influence of GC, metotrexate, biological treatment with underlying osteoporosis was discussed.*

*So, early diagnosis and effective treatment of JIA in children and adolescents may improve mineral bone density. However, patients suffering from JIA in childhood and adolescence can lose bone mass and, therefore, belong to the group with higher risk of bone fractures due to osteoporosis in older age.*

**Key words:** bone mineral density, juvenile idiopathic arthritis in adults, proinflammatory cytokines, RANK, glucocorticoids.

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) чи поняття, яке ширше використовують останнім часом – ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), охоплює клінічно різномірну групу артритів невідомої етіології, які починаються у віці до 16 років. У промислово розвинених країнах захворюваність ЮІА становить 5–18, а поширеність ЮІА становить 30–150/100000 дітей віком до 16 років. В Україні кількість випадків ЮІА в рік становить 24/100000 дитячого населення, при чому найвища захворюваність задокументована у Чернігівській області (48/100000), а найнижча – у Херсонській та Івано-Франківській областях (29 та 28/100000, відповідно). ЮІА – це гетерогенна група захворювань, що об'єднує 7 основних варіантів, у тім числі олігоартикулярний, поліартикулярний і системний варіанти, які часто асоціюються з гіршим прогнозом та потребують інтенсивнішої терапії. Останнім часом особливу увагу приділяють проблемі розвитку остеопорозу (ОП) при ЮІА у молодих людей

залежно від варіанту перебігу захворювання. Хоча ОП називають «тихою» епідемією, тому що при безсимптомному перебігу його діагностують вже при наявності ускладнень, тобто переломів і традиційно вважають, що він притаманний переважно людям старшого віку, у молодих осіб з ЮІА нерідко виявляють значну втрату мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) (Povozniuk, 2004). Це пов'язано з такими чинниками: 1) наявність хронічного запалення; 2) терапія глюкокортикоїдами (ГК); 3) гіподинамія через виражений болевий синдром та гіпотрофія м'язів. Відомо, що клінічна картина остеопорозу найчастіше є малосимптомною. При підозрі на остеопороз та для своєчасної діагностики рекомендовано проводити денситометрію за наявності таких клінічних ознак: тривалий, майже постійний біль у спині, через який є потреба у відпочинку протягом дня, зменшення зросту більше ніж на 3 см, або у випадку дітей та підлітків – відставання в зрості від однолітків. Проте дебютує остеопороз, на жаль, частіше ускладненнями, а саме низькоенергетичними переломами. Хоча ГК індукований ОП має високий рівень поширеності серед ревматичних захворювань, досить невеликій кількості пацієнтів, які перебувають на постійному лікуванні ГК, проводять адекватну діагностику остеопорозу та профілактичну терапію. Причиною цього може бути брак чіткого розуміння проблеми остеопорозу в дитячому віці, неповна оцінка ризиків ускладнень лікарем, висока складність основних принципів лікування та контролю за ним, недотримання режиму лікування пацієнтом. Отож, для боротьби з остеопенічним синдромом та з відставанням у зрості усім хворим з ЮІА треба проводити ретельний моніторинг активності захворювання та при неефективності або недоцільності базисної терапії її корекцію та особливо контроль прийому ГК, щоб максимально зменшити дози та тривалості прийому (Frolova et al., 2006). Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням кісткової маси, мікроструктурними пошкодженнями кісткової тканини, що призводять до збільшення крихкості кісток і підвищення ризику переломів (Consensus Development Conference 1991, World Health Organisation, 1994). За даними ВООЗ, ОП займає четверте місце після серцево-судинних захворювань, онкопатології і цукрового діабету. Зацікавлення тим зумовлено, з одного боку, його поширеністю, а з іншого – його наслідками, тобто переломами кісток кінцівок і хребта.

Остеопенія або остеопороз трапляються при всіх формах ЮІА, хоча найтипівішими є для системного та поліартикулярного варіантів захворювання. Зниження кісткової маси пов'язано з високою активністю захворювання і з кількістю залучених суглобів при ЮІА (Permueller et al., 1996; Henderson et al., 2000; Reed et al., 1993; Lien et al., 2003), а також зі зменшенням остеогенезу (Permueller et al., 1996; Reed et al., 1993). Зниження МЩК спостерігається у всіх ділянках скелета у дітей,

підлітків, а також у дорослих з ЮІА. У 40-52% дорослих пацієнтів з ЮІА, у дослідженні поперечного зрізу поперекового відділу хребта і стегна, виявлено низьку МЩК (Zak et al., 1999).

Відомо, що навіть повна ремісія захворювання у молодих людей, які досягли дорослого віку, не в змозі повністю нормалізувати МЩК у всіх ділянках скелета. За даними М. Haugen et al., у 229 дорослих молодих людей з ЮІА в анамнезі, в шийці стегна і в інших ділянках скелета спостерігалася стабільно низька МЩК (Haugen et al., 2000). В іншому дослідженні, тільки 41% молодих людей, які досягли дорослого віку з ЮІА в анамнезі мали остеопенію (остеопороз) (French et al., 2002). Терапія ГК може вповільнити розвиток оптимального піка кісткової маси у молодих пацієнтів. Деякі автори, що чим нижчий пік наростання кісткової маси, тим вищий ризик остеопорозу і ризик переломів у зрілому віці (Varonos et al., 1987; Badley and Ansell, 1960; Burnham et al., 2006).

Багато різних прозапальних факторів стимулюють диференціацію остеокластів з гематопоетичних попередників. Це призводить до генералізованої втрати кісткової маси, яка є спільною рисою для всіх варіантів ЮІА. Зміни кісткової тканини у пацієнтів з ЮІА пов'язані з локальною (навколосуглобовою остеопенією) і системною втратою кісткової маси (системним остеопорозом). Патофізіологія цього процесу є багатофакторною і охоплює, зокрема, дію прозапальних цитокінів і побічні ефекти ГК, що призначаються в комплексній терапії ЮІА. Клінічні дослідження у пацієнтів з ЮІА свідчать про надмірну активацію остеокластогенезу і пригнічення процесу формування кісток.

Медикаментозна терапія ГК може підвищити ризик розвитку остеопорозу й остеопенії. Руйнування хребта більше характерно для дітей, які отримують загальну дозу не менше 5 мг за преднізолоном, з тривалим ліжковим режимом, з низькою МЩК і з низькою концентрацією 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові (Varonos et al., 1987; Burnham et al., 2006). Особливо підвищений ризик перелому доведено у пацієнтів з ерозивним артритом, затримкою росту та високою кумулятивною дозою ГК. У дослідженні, проведеному у 103 пацієнтів з ЮІА, 23% мали принаймні один перелом за наявності порушення росту, суглобових ерозій і високої кумулятивної дози ГК; 56% з цих переломів були переломами хребта (Murphy et al., 2000). Виявлена негативна кореляція між кістковою масою та кумулятивною дозою ГК у дітей (Bianchi, 2002; Canalis, 2005; Bianchi et al., 1999). У дитячому та підлітковому віці ГК можуть порушити фізіологічний процес накопичення кісткової маси, а також спричинити пригнічення піка кісткової маси, що призводить до збільшення ризику переломів у майбутньому. З іншого боку, метотрексат, який є найпоширенішим про-

тиривматичним препаратом у дітей, може викликати остеопенію у хворих дітей із злоякісними новоутвореннями, однак низькі дози метотрексату, які використовують при запальних захворюваннях, не впливають негативно на кісткову масу (Mandel et al., 2004; Cranney et al., 2001).

Крім того, зниження фізичної активності, м'язові атрофії, зумовлені високою активністю захворювання і обмеження рухів також пов'язані з втратою кісткової маси. Це все може призвести до системної або локальної затримки росту, а за відсутності профілактичних заходів розвитку остеопенічного синдрому при ЮРА, переломи кісток можуть розвиватися навіть у ранньому віці (Burnham et al., 2006). Міопатія зумовлена аутоімунним запаленням є однією з причин низького рівня м'язової маси у хворих з ЮІА. До процесу розвитку ЮІА залучені цитокіни синовіального походження та розчинні цитокіни. Прозапальні цитокіни (особливо TNF- $\alpha$ ) стимулюють деградацію білків, інгібують диференціювання міоцитів і спричиняють їхній апоптоз (Roth et al., 2004; Burnham et al., 2006), про що свідчать дані м'язової біопсії (Lindehammar and Lindvall, 2004). ГК-міопатія може також сприяти зниженню м'язової маси (Gattorno, et al., 2002), що поряд зі зниженням фізичної активності пацієнтів з ЮІА порівняно зі здоровим населенням призводить до погіршення фізичного стану, збільшення ризику переломів (Rabinovich, 2000; Ma and Jones, 2003). У пацієнтів з ЮІА важливим є взаємозв'язок між ризиком перелому, мінеральною щільністю кісткової тканини і величиною м'язової маси. М'язова маса корелює з МЩК у різних ділянках скелета. Стан кісткової тканини у дітей з ЮІА (а також у здорових дітей) суттєво залежить від м'язової сили, яка впливає на скелет (Permueller et al., 1996; Roth et al., 2004). У початковій фазі захворювання виявлено зниження м'язової маси у всьому організмі та значне накопичення жирової тканини. Також продемонстровано підвищений ризик перелому передпліччя у здорових дітей і підлітків з низьким рівнем м'язової маси у всьому тілі і високим рівнем жирової маси (Goulding et al., 2001). За допомогою периферичної кількісної комп'ютерної томографії (ККТ) у 57 дітей з ЮІА виміряли МЩК в корковій і трабекулярній частині кістки передпліччя та її кістково-м'язову геометрію (Roth et al., 2004). У пацієнтів з ЮІА виявлено значно меншу площу поперечного перерізу м'язової маси. Це зниження особливо корелює з м'язовою силою, порушенням кісткової геометрії і зі значним зниженням товщини коркової частини кістки. Все це може бути пов'язане з підвищеним ризиком переломів. Периферійну ККТ також використовували для демонстрації зниження маси литкових м'язів, і МЩК в трабекулярній і корковій частині великогомілкової кістки пацієнтів з ЮІА (Felin et al., 2007).

Важлива відмінність між ЮІА і ревматоїдним артритом у дорослих полягає в затримці росту дітей з ЮІА: уповільненні темпів росту, низький ріст у зрілому віці і місцеве уповільнення зростання ділянок суглобів, в яких є запалення (Simon et al., 2002; Wang et al., 2002). Значно нижчий зріст (кінцевий зріст нижче -2 стандартного відхилення, SD), виявлений у 11% дітей з ЮІА, і у 41% дітей із системною формою захворювання (MacRae et al., 2006).

Існує багато причин затримки росту при ЮІА, з яких найважливішими є наявність хронічного запалення і тривала терапія ГК. З розвитком ремісії захворювання часто лінійний ріст збільшується, а то й нормалізується.

Гормон росту (ГР) і інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I) – найважливіші регулятори постнатального росту. У дітей з ЮІА і вираженою затримкою росту описано нормальну пульсуючу секрецію гормону росту та низький рівень IGF-I (резистентність до гормону росту). Прозапальні цитокіни лінійно впливають на ріст дітей за рахунок системної дії та за рахунок місцевого впливу на зону росту хряща довгих кісток (MacRae et al., 2006). Підвищений синтез інтерлейкіну 6 (IL-6) і інтерлейкін-1 бета (IL-1  $\beta$ ) прискорює деградацію інсуліноподібного фактору росту I зв'язуючого білка 3 (IGFBP-3), що призводить до зниження рівня IGF-I і затримки росту. Важливу роль у порушенні росту займає апоптоз хондроцитів, що запускається фактором некрозу пухлини альфа (TNF) за допомогою Fas-асоційованого домену смерті (FADD) (MacRae et al., 2006). Призначення гормону росту може бути ефективним при лікуванні затримки росту, зумовленої хронічним запаленням і тривалою терапією ГК (Saha et al., 2004). Хоча відомо, що гормон росту є ефективним стимулятором продукції колагену і поліпшує темп росту пацієнта при ЮІА (Simon et al., 2000; Touati et al., 2000; Rooney et al., 2000), довгострокові контрольовані дослідження потрібні, щоб визначити вплив гормону росту на кісткову масу, обмін кісткової тканини, і ризиків лікування гормоном росту (Bechtold et al., 2001). У дорослих пацієнтів з завершеним лінійним ростом і важким остеопорозом, переривчасте призначення препарату паратгормону (теріпаратид) ефективно відновлює раніше втрачену кісткову структуру (Neer et al., 2001).

Відомо, що кісткова тканина – динамічна система, в якій протягом життя постійно відбуваються цикли ремоделювання (старіння, руйнування і утворення нової кістки). До недавня це захворювання розглядали як хвороба тільки літніх людей, що пов'язували з втратою кісткової маси. Проте сьогодні доведено, що витoki ОП є в дитячому віці, коли відбувається інтенсивне збільшення кісткової маси (Henderson et al., 2000; Reed et al., 1993). У дитячому віці кістка піддається інтенсивному ремоделюванню. Особливо виражені процеси росту, гістологічного дозрівання та мінералізації.

лізації в ранньому віці, препубертатному і пубертатному періодах. Зазначені процеси створюють для кістки особливі умови, коли вона стає надчутливою до будь-яких несприятливих впливів.

Як відомо, закладення і розвиток скелета починається з 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку і продовжується до 25–30 років. Вікові зміни скелета найпомітніші в перші два роки постнатального періоду, у віці 8–10 років і в період статевого дозрівання, коли відбуваються інтенсивні процеси лінійного росту. Особливого значення надають періоду статевого дозрівання, тому що до його завершення рівень кісткової маси у багатьох ділянках скелета досягає 86%, а в окремих ділянках – 100% кісткової маси дорослої людини. Ріст тісно пов'язаний з розвитком органів і систем дитини, призводить до появи кількісних відмінностей у структурі та функціях органів і систем організму, що розвивається. Щодо кісток скелета процеси росту характеризуються збільшенням лінійних розмірів кісток (Lien et al., 2003; Zak et al., 1999). У дітей на тлі інтенсивних ростових процесів може виникати дисоціація між темпами росту кісток скелета та рівнем забезпечення кальцієм, що і призводить до розвитку остеопенії або навіть остеопорозу. При дефіциті споживання кальцію остеопенія і остеопороз не зникають у разі завершення ростових процесів (Haugen et al., 2000; French et al., 2002; Varonos et al., 1987). Розвиток кісткової системи пов'язують не тільки з каскадом процесів у клітинах і тканинах, а й з накопиченням мінералу, збільшенням кісткової мінеральної щільності з віком. Порушення формування кісткового матриксу і його мінералізації може бути пов'язано з поліморфізмом генів рецепторів вітаміну D, естрогену і колагену I типу. При ОП страждає кортикальна та трабекулярна кісткова тканина. Хребет на 95% складається з трабекулярної тканини, тоді як у стегнової кістки її вміст становить 20%. Відомо, що процеси ремоделювання відбуваються активніше в трабекулярній кістці, тому ознаки ОП раніше з'являються в хребцях. Витончення трабекул і порушення їхньої структури розцінюють як основний дефект при ОП, бо в умовах порушеного ремоделювання достатнє формування нової кісткової тканини є неможливим і кісткові втрати стають незворотними.

Дослідження маркерів остеогенезу та резорбції кісткової тканини є не однозначними. Однак більшість досліджень виявили переважання кісткової резорбції над остеогенезом (Henderson et al., 2000), інші навпаки, засвідчують зниження утворення кісткової тканини (Permueller et al., 1996; Reed et al., 1993; Hillman et al., 1994). Зниження остеогенезу в процесі росту підлітків заважає ривку досягнення піка кісткової маси і збільшує ризик переломів у зрілому віці (Permueller et al., 1996; Varonos et al., 1987; Badley and Ansell, 1960). Підвищення маркерів остеогенезу пов'язано з успішним лікуванням захворювання (Reed et al., 1993).

У препубертатном у періоді дітей з активним ЮІА переважання маркерів кісткової резорбції над низьким рівнем маркерів остеогенезу корелює з лабораторними показниками активності захворювання, а саме у дітей з поліартикулярним варіантом ЮІА (Permueller et al., 1996; Reed et al., 1993; Hillman et al., 1994; G ó r s k a et al., 2008). Крім високої активності захворювання, зниження концентрації біохімічних кісткових маркерів і низьку МЩК виявили у пацієнтів з деструкцією суглобів і тривалишим терміном захворювання (Hillman et al., 1994). Згідно з Pereira та іншими, остеогенез у пацієнтів з ЮІА пригнічений у період з раннього до середнього статевого дозрівання, тоді як у старших пацієнтів з ЮІА основним фактором втрати кісткової маси є підвищення кісткової резорбції (Pereira et al., 1999). Отож, так само як і у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, у дорослих пацієнтів з ЮІА за надлишкову резорбцію кістки відповідають прозапальні цитокіни, які продукує синовіальна мембрана (Goldring, 2003). Прозапальні цитокіни, такі як TNF, інтерлейкін 1 (IL-1), інтерлейкін 6 (IL-6) інтерлейкін 17 (IL-17), наявні в уражених артритах суглобах можуть викликати надмірний остеокластогенез (Strand and Kavanaugh, 2004; Viswanathan and Sylvester., 2008; Wei et al., 2005; Thomson et al., 1987). Доведено, що TNF не тільки значно підвищує резорбцію кістки, а також послаблює остеобластогенез і остеогенез (Thomson et al., 1987). IL-1 також прискорює дозрівання остеокластів (Viswanathan and Sylvester., 2008). Відомо, що лікування антитілами до TNF у пацієнтів з ревматоїдним артритом значно зменшує суглобові ерозії (Jimi et al., 1999). IL-17, який виробляється Т-лімфоцитами (McInnes and Schett, 2007) індукує диференціацію остеокластів за рахунок збільшення експресії RANKL і RANK. Навпаки, IL-17 пригнічує експресію остеопротегерину в остеобластах, внаслідок чого резорбція кісткової тканини переважає над остеогенезом, що призводить до втрати кісткової тканини (Viswanathan and Sylvester., 2008; Brabnikova Maresova, 2011). Активатор рецепторів ядерного фактора кппа В (RANK) і його ліганд (RANKL) мають суттєве значення для остеокластогенезу і функції остеокластів (Brabnikova Maresova, 2011). Остеопротегерин (OPG), що продукується остеобластами, є розчинним рецептором – так званою пасткою для RANKL. OPG зв'язується з RANKL, блокує його і запобігає активації RANK, що призводить до активації остеокластогенезу (Brabnikova Maresova, 2011). Збільшення співвідношення RANKL/OPG свідчить про переважання кісткової резорбції над утворенням кісткової тканини. У дорослих з ревматоїдним артритом виявлено збільшення рівня RANKL у синовіальній рідині та підвищення концентрації RANKL в сироватці. Збільшення співвідношення RANKL/OPG спостерігалось у дітей з ювенільним дерматоміозитом і у пацієнтів з ЮІА () [54, 55]. У пізнішому дослідженні у пацієнтів з ЮІА виявлено, що

підвищення концентрації OPG в сироватці крові не було достатнім, щоб компенсувати підвищений рівень RANKL (Rouster-Stevens et al., 2007). При всіх формах ЮІА в сироватці крові виявляється збільшена концентрація RANKL (Rouster-Stevens et al., 2007). У субпопуляції 30 дівчаток з ерозивним поліартикулярним варіантом ЮІА з високою активністю також виявлено збільшення співвідношення RANKL/OPG, і в синовіальній рідині у пацієнтів з поліартикулярним і з ентезит-асоційованим варіантами ЮІА (Rouster-Stevens et al., 2007). Біологічні препарати, які використовують для лікування дітей з ЮІА, такі як інфлексимаб і етанерцепт, значно зменшують активність захворювання (Falcini et al., 1996). Позитивний вплив лікування антитілами до TNF $\alpha$  також доведено і на скелет в цілому. Simonini перший продемонстрував збільшення маси кісткової тканини після 1 року лікування етанерцептом дітей з ЮІА; зниження втрати кісткової маси пов'язано з терапевтичною відповіддю у вигляді зниження активності захворювання. Етанерцепт також покращує лінійний ріст у дітей з ЮІА (Simonini et al., 2005).

Ступінь ураження кісткової тканини при ревматичних запальних процесах залежить від віку та зрілості кісткової тканини. У дітей з ЮІА зниження утворення і функції остеобластів може сприяти втраті кісткової маси (Saha et al., 2004; Pereira et al., 1999). Прозапальні цитокіни (особливо TNF) стимулюють вироблення інгібіторів білків Wnt сигнального шляху, особливо склеростину і Dickkopf 1 (DKK-1) і у підсумку інгібують диференціацію остеобластів (Diarra et al., 2007). Блокада DKK-1 пов'язана зі стимуляцією продукції OPG остеобластами з наступним зниженням кісткової резорбції (Diarra et al., 2007). Важливість Wnt білків у розвитку ЮІА підтверджено в дослідженні поліморфізму Wnt-1.

Відомо, що матричні металопротеїнази (MMPs) відповідають за деструкцію хряща і періартикулярне ерозування кістки при ЮІА (Gattorno et al., 2002; Peake et al., 2005). MMP1/інгібітор тканинної металопротеїнази 1 (TIMP1) і співвідношення MMP3/TIMP1 значно вищі при всіх формах ЮІА порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Ці співвідношення значно корелюють з активністю захворювання і можуть слугувати ефективними біомаркерами для моніторингу перебігу захворювання (Peake et al., 2005). Відомо, що антирезорбційну дію мають амінобісфосфонати. В багатьох дослідженнях вивчали вплив на МЩК у хворих на ЮІА препаратів кальцію іта вітаміну D, кальцитоніну і амінобісфосфонатів (Reed et al., 1993; Falcini et al., 1996). Водночас дослідження охоплювали лікування невеликої кількості пацієнтів з різними варіантами ЮІА, тому подальше вивчення цієї проблеми актуальне.

### ВИСНОВКИ

Отже, своєчасне й ефективне лікування ЮІА у дітей і підлітків може поліпшити стан кісткової тканини. Пацієнти, які страждали ЮІА в дитячому та підлітковому віці, могли втратити кісткову масу, тому належать до групи підвищеного ризику переломів на фоні остеопорозу. Важливо якомога швидше виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком переломів за допомогою клінічних та інструментальних методів дослідження. У дорослих пацієнтів із закритими зонами росту треба не тільки знизити кісткову резорбцію, але також підтримувати утворення нової здорової кісткової маси. Подальше вивчення причин розвитку остеопорозу у молодих осіб з ЮІА в анамнезі та ефективних методів його корекції є актуальним.

### БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Povorozniuk V.V., 2004. Zahvorjuvannja kistkovo-m'jazovoi' systemy v ljudej riznogo viku (vybrani lekciï, ogljady, statti) [Diseases of the musculoskeletal system in people of all ages (selected lectures, reviews, articles)]: In 2 v. K., 480. (in Ukrainian)
2. Frolova T.V., Ohapkina O.V., Berus V.V., 2006. Osteoporoz u detej i podrostkov: sovremennyj vzgljad na problemu (chast' 2). [Osteoporosis in children and adolescents: a modern view on the issue (part 2)]. Child Health.; 2 (2), 76-78. (in Russian)
3. Pepmueller P. H., Cassidy J. T., Allen S. H., Hillman L. S., 1996. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arth.&Rheum. 39 (5), 746–757.
4. Henderson C. J., Specker B. L., Sierra R. I., Campaigne B. N., Lovell D. J., 2000. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. Arth.&Rheum. 43 (3), 531– 540,.
5. Reed A. M., Haugen M., Pachman L. M., Langman C. B., 1993. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. J. of Ped. 122 (5), 693–696.
6. Lien G., Flato B., Haugen M. et al., 2003. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. Arth.&Rheum. 48 (8), 2214–2223.
7. Zak M., Hassager C., Lovell D. J., Nielsen S., Henderson C. J., Pedersen F. K., 1999. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. Arth.&Rheum. 42 (4), 790–798.

8. Haugen M., Lien G., Flatoetal B., 2000. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arth.&Rheum.* 43 (7), 1504–1510.
9. French A. R., Mason T., Nelson A. M. et al., 2002. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J. of Rheum.* 29 (5), 1065–1070.
10. Varonos S., Ansell B. M., Reeve J., 1987. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcified Tissue International.* 41 (2), 75–78.
11. Badley B. W., Ansell B. M., 1960. Fractures in still's disease. *An. of the Rheum. Dis.* 19, 135–142.
12. Burnham J. M., Shults J., Weinstein R., Lewis J. D., Leonard M. B., 2006. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *An. of the Rheum. Dis.* 65 (8), 1074–1079.
13. Murray K., Boyle R. J., Woo L. P., 2000. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arth.&Rheum.* 43: supplement, S119.
14. Bianchi M. L., 2002. Glucorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcified Tissue International.* (5), 384–390.
15. Canalis E., 2005. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Current Osteoporosis Reports.* 3 (3), 98–102.
16. Bianchi M. L., Cimaz R., Galbiati E., Corona F., Cherubini R., Bardare M., 1999. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Internat.* 10 (1), 20–25.
17. Mandel K., Atkinson S., Barr R. D., Pencharz P., 2004. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. of Clin. Oncol.* 22 (7), 1215–1221.
18. Cranney A. B., McKendry R. J., Wells et al G. A., 2001. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J. of Rheum.* 28 (11), 2395–2399.
19. Roth J., Palm C., Scheunemann I., Ranke M. B., Schweizer R., Dannecker G. E., 2004. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arth.&Rheum.* 50 (4), 1277–1285.
20. Burnham J. M., Shults J., Sembhi H., Zemel B. S., Leonard M. B., 2006. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis. *J. of Musculoskeletal Neuronal Interactions.* 6 (4), 351–352.

21. Lindehammar H., Lindvall B., 2004. Muscle involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum.* 43 (12), 1546–1554.
22. Gattorno M., Vignola S., Falcini et al. F., 2002. Serum and synovial fluid concentrations of matrix metalloproteinases 3 and its tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J. of Rheum.* 29 (4), 826–831.
23. Rabinovich C. E., 2000. Bone mineral status in juvenile rheumatoid arthritis. *J. of Rheum.* 27(58), 34–37.
24. Ma D., Jones G., 2003. Television, computer, and video viewing; physical activity; and upper limb fracture risk in children: a population-based case control study, *J. of Bone and Mineral Research.* 18 (11), 1970–1977.
25. Goulding A., I. E. Jones, R. W. Taylor, S. M. Williams, and P. J. Manning, 2001. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J. of Pediatrics.* 139 (4), 509–515.
26. Felin E. M. O., Prahalad S., Askew E. W., Moyer- Mileur L. J., 2007. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arth.&Rheum.* 56 (3), 984–994.
27. Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M., 2002. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. of Rheum.* 29 (6), 1296–1300.
28. Wang S. J., Yang Y. H., Lin Y. T., Yang C. M., Chiang B. L., 2002. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin. Rheum.* 21 (5), 363–368.
29. MacRae V. E., Farquharson C., Ahmed S. F., 2006. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum.* 45 (1): 11–19.
30. Saha M. T., Haapasaari J., Hannula S., Sarna S., Lenko H. L., 2004. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J. of Rheum.* 31 (7), 1413–1417.
31. Simon D., Prieur A. M., Czernichow P., 2000. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with growth hormone. *Hormone Research.* 53 (1): supplement, 82–86.
32. Touati G., Ruiz J. C., Porquet D., Kindermans C., Prieur A. M., Czernichow P., 2000. Effects on bone metabolism of one year recombinant human growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis undergoing chronic steroid therapy. *J. of Rheum.* 27 (5), 1287–1293.
33. Rooney M., Davies U. M., Reeve J., Preece M., Ansell B. M., Woo P. M. M., Bone

- mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J. of Rheum.* 2000; vol. 27 (4): 1073–1081.
34. Bechtold S., Ripperger P., Mu hlbayer et al. D., GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. *J. of Clin. Endocrin. and Metabol.* 2001; vol. 86 (12): 5737–5744.
35. Neer R. M., Arnaud C. D., Zanchetta et al. J. R., 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New Engl. J. of Med.* 344 (19), 1434–1441.
36. Hillman L., Cassidy J. T., Johnson L., Lee D., Allen S. H., 1994. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. of Ped.* 124 (6), 910–916.
37. Górska A., Urban M., Bartnicka M., Zelazowska – Rutkowska B., Wysocka J., 2008. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.* 10 (1), 54–62.
38. Pereira R. M. R., Falco V., Corrente J. E., Chahade W. H., Yoshinari N. H., 1999. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin. and Exp. Rheum.* 17 (2), 251–255. Goldring S. R., 2003. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheum.* 42 (2), supplement, ii11–ii16. Strand V., Kavanaugh A. F., 2004. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis, *Rheumatology.* 43 (3), iii10–iii16. Viswanathan A., Sylvester F. A., 2008. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 9 (2), 107–122.
39. Wei S., Kitaura H., Zhou P., Patrick Ross F., Teitelbaum S. L., 2005. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J. of Clin. Invest.* 115 (2), 282–290.
40. Thomson B. M., Mundy G. R., Chambers T. J., 1987. Tumor necrosis factors  $\alpha$  and  $\beta$  induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption, *Journal of Immunology.* 138 (3), 775–779.
41. Jimi E., Nakamura I., Duong et al. L.T., 1999. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Experiment. Cell Res.* 247 (1), 84–93.
42. McInnes I. B., Schett G., 2007. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immun.* 7 (6), 429–442.
43. Brabnikova Maresova K., 2011. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Research *J. of Osteoporosis.* 7, 10.4061
44. Rouster-Stevens K. A., Langman C. B., Price et al. H. E., 2007. RANKL: osteoprotegerin

- ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arth.&Rheum.* 56 (3), 977–983.
45. Simonini G., Giani T., Stagi S., de Martino M., Falcini F., 2005. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol.* 44 (6), 777–780.
46. Falcini F., Trapani S., Ermini M., Brandi M.L., 1996. Intra-venous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. *Calcified Tissue Internat.* 58 (3), 166–169.
47. Li Y., Li A., Strait K., Zhang H., Nanes M. S., Weitzmann M. N., 2007. Endogenous TNF $\alpha$  lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic smad activation through NF- $\kappa$ B. *J. of Bone and Mineral Res.* 22 (5), 646–655.
48. Diarra D., Stolina M., Polzer et al., 2007. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature Med.* 13 (2), 156–163.
49. Peake N. J., Khawaja K., Myers et al., 2005. Levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1 in paired sera and synovial fluids of juvenile idiopathic arthritis patients: relationship to inflammatory activity, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in a longitudinal study. *Rheumatol.* 44 (11), 1383–1389.

Стаття надійшла 17. 10. 2015

Після доопрацювання 11. 10. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015