

© Коллектив авторов, 2006

Т.Г. Васильева, Ф.Ф. Антоненко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПЕНИИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТАХ

Дальневосточный филиал ГУ Научного центра медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН, Краевой клинический центр охраны материнства и детства (глав. врач член-корр. РАМН, Ф.Ф. Антоненко) г. Владивосток, РФ

Несмотря на то, что на протяжении последних 5 лет сохраняется устойчивая тенденция к росту патологии костно-мышечной системы среди детского населения России, представления о кальциевом обмене, развитии остеопенического синдрома у данного контингента больных изучены недостаточно [1]. В структуре патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков доминируют малые ортопедические аномалии (нарушение осанки, плоскостопие). Отмечен рост удельного веса сколиоза, раннего остеохондроза, частоты переломов костей, вызванных неадекватно малой травмой с увеличением срока заживления в 2–2,5 раза [2–4]. За последние годы наметилась отрицательная динамика статистических показателей, отражающих уровень заболеваемости детей и подростков воспалительной патологией суставов (артритами), которая часто имеет склонность к хроническому течению, приводит к ранней инвалидности [1, 5].

Большинство ювенильных артритов (ЮА) дебютируют в раннем детском и подростковом возрасте, в периоды интенсивного роста и дифференцировки костной ткани. Воздействие неблагоприятных факторов на процессы костного ремоделирования в эти возрастные периоды отрицательно сказывается на формировании кости, ее росте, способствуя развитию остеопении [6–8]. Причины нарушений костного метаболизма при ЮА многочисленны и до конца не установлены. Большая часть исследований посвящена изучению отдельных механизмов формирования остеопороза (ОП) у взрослых с ревматоидным артритом (РА). Ряд авторов полагают, что при этом заболевании повышается риск развития ОП и переломов костей [9–12]. Однако существуют доказательства того, что частота переломов среди больных РА не выше, чем в общей популяции. Потери костной ткани при этом носят как локальный, так и системный характер. Генерализованный ОП является индикатором тяжести системного воспалительного процесса [11]. Среди его причин (кроме общих факторов риска) при артритах можно условно выделить факторы, ассоциированные с воспалением, индуцированные глюкокортикостероидами (ГКС), гиподинамией, низкой массой тела, связанные с отсутствием превентивных мероприятий и др.

При изучении распространенности ОП среди взрослых больных РА данное состояние диагностировано у 33,3% обследуемых, остеопения – у 36,7% [13]. По данным небольшого количества исследований распространенности ОП при ЮА выявлено, что у 55,7% детей в возрасте от 1,5 до 18 лет с различными вариантами заболевания диагностируется ОП, из них у 25,6% – тяжелый. Чаще он формируется у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) (68,2%), реже при ювенильных спондилоартропатиях (САП) (57,9%), ювенильных хронических артритах (ЮХА) (30%) [14]. По другим данным, у 4–15-летних больных ЮРА остеопения выявляется в 22,5% случаев, ОП – в 61,3% [12]. У 7,7% детей с САП формируется ОП поясничного отдела позвоночника, а у 7% – шейки бедра. Распространенность остеопении при этом значительно выше – 35% и 46% соответственно [15].

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) ассоциировано с активностью воспалительного процесса, его распространенностью, формированием костных эрозий, а также продолжительностью терапии ГКС [7]. По данным отечественных авторов, у большей части детей с системными и полиартикулярными серопозитивными вариантами ЮРА к концу 1-го года болезни формируется инвалидизация, прогрессирует костно-хрящевая деструкция, появляются эрозии суставных поверхностей (синдром Стилла), эпифизарный ОП, приобретающий системность на фоне приема ГКС. При аллергосептическом варианте ЮРА на 4-м году болезни у 80% больных развивается асептический некроз головок бедренных, подвздошных, лонных костей [5]. По современным представлениям, в результате хронического воспалительного процесса, составляющего основу патогенеза ЮА, как правило, наблюдаются нарушения в синтезе медиаторов системы иммунитета, непосредственно связанных с патогенезом ремоделирования кости. Рецидивирующее течение воспалительного процесса на фоне истощения иммунного ответа или запуска аутоиммунной реакции нередко вызывает необратимые изменения в суставах, опосредованно – формирование остеопенического синдрома. Степень иммунного ответа, характер воспалительной реакции, изменение кост-

ной ткани на фоне патологического процесса генетически детерминированы [16–18]. Цитокины, синтезируемые иммунокомпетентными клетками, играют важную роль не только в инициации воспалительного процесса, но и в регуляции активности остеоцитов [11]. Так, в ответ на воздействие повреждающих факторов происходит активация синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL) 1, 6, 8, фактора некроза опухоли α (TNF α) и др., усиливающих остеокластопосредованную резорбцию, способствующих апоптотической гибели остеобластов и ингибированию синтеза коллагена [6, 19, 20]. Под воздействием лимфокинов происходит пролиферация синовиоцитов, остеокластов, усиливается синтез коллагеназы, стромелизина, индуцируемой формы оксида азота, активизируется хемотаксис лейкоцитов. Эти и другие процессы стимулируют резорбцию хряща и кости. Противовоспалительные цитокины (IL4, IL10, IL13, факторы роста и дифференцировки, интерферон γ) имеют антиостеопоротическое действие. При полиартикулярных и системных формах ЮРА, для которых характерно формирование деструкции хрящей, периартикулярного и системного ОП, выявлено повышение уровня растворимых рецепторов IL2, IL6, антагониста IL1, TNF α . У детей с пауциартикулярным вариантом заболевания преимущественно повышается уровень IL4 и IL10, что объясняет значительно более редкое развитие тяжелых деструктивных процессов костной ткани у данного контингента больных [11]. Отмечена отрицательная корреляционная зависимость МПКТ поясничных позвонков от базального и стимулированного уровня цитокинов, особенно IL6 [18]. Выявлена положительная корреляционная связь средней силы между СОЭ и спонтанной продукцией цитокинов моноцитами, между уровнем сывороточного остеокальцина и IL6, IL1 β , TNF α . Предлагается рассматривать МПКТ в качестве маркера тяжести воспалительного процесса и прогрессирования РА [3]. Анализ маркеров костного метаболизма и данных гистоморфологических исследований свидетельствует, что у больных РА наблюдается увеличение костной резорбции, которая коррелирует с активностью воспалительного процесса [21]. При этом МПКТ находится в обратной корреляционной зависимости от продолжительности болезни. Наибольшая скорость снижения костной массы развивается в первые годы заболевания [11, 13]. Однако есть свидетельства об отсутствии таковой зависимости.

В патогенезе остеопенического синдрома при заболеваниях суставов у детей важное место традиционно отводится ятрогенному компоненту, связанному с использованием ГКС [22, 23]. В первую очередь, это касается больных ЮРА. Причины стероидного ОП обусловлены прямым подавляющим влиянием их на формирование костной ткани, опосредованной стимуляцией костной ре-

зорбции [10, 19]. Механизмы, лежащие в основе данного патологического процесса, многообразны. Это и уменьшение абсорбции кальция в кишечнике, снижение почечной реабсорбции и усиление потери его с мочой, депрессия экспрессии рецепторов для витамина D, усиление синтеза паратиреоидного гормона, подавление активности половых гормонов, коллагена и неколлагеновых белков, простагландина E₂, локальных факторов роста костной ткани. Большинство механизмов реализуется через процессы связывания ГКС с ядерными стероидными рецепторами, которые имеются практически во всех клетках, в том числе и в костных [19]. Наиболее активно потеря костной массы при стероидном ОП протекает в трабекулярных костях грудного и поясничного отделов позвоночника, ребер, костей таза. Максимальное снижение костной плотности при этом происходит в течение первых 6–12 месяцев лечения. Назначение системных ГКС в течение 3 месяцев приводит к снижению МПКТ и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра [3, 12]. МПКТ и суточная доза ГКС являются статистически значимыми предикторами переломов позвоночника [5, 22]. Снижение МПКТ на каждое стандартное отклонение приводит к увеличению риска возникновения переломов на 85%, а повышение дозы преднизолонa на каждые 10 мг – на 62%. ГКС обладают противовоспалительной и противоаллергической активностью, способны тормозить синтез цитокинов, металлопротеаз, индукцию синтазы оксида азота, увеличивать синтез ингибиторов протеаз, обладающих провоспалительной активностью [2, 9]. Противовоспалительное действие ГКС способствует улучшению функциональной активности пациентов. В связи с этим обсуждается вопрос о протективном влиянии малых доз ГКС на МПКТ. Длительная терапия большими дозами препаратов подавляет экспрессию ГКС-рецепторов моноцитов. Также под их воздействием снижается уровень кальцитонина, остеокальцина, 25-гидрокси-холекальциферола, а активность щелочной фосфатазы повышается, активизируются маркеры костной резорбции [23]. Стероидный ОП рассматривается как одно из наиболее характерных и потенциально тяжелых последствий гормонотерапии. Установлено, что прием 40 мг преднизолонa в течение 5 дней приводит к увеличению экскреции кальция с мочой в 2 раза [11]. При экзогенном гиперкортицизме ОП развивается у 20–40% больных, при эндогенном избытке ГКС количество больных с ОП возрастает в 2,5 раза [19]. При этом на скорость его формирования и выраженность влияют уровень половых гормонов, физическая активность, продолжительность болезни, уровень сывороточного кальцитриола и тестостерона, дозы применяемых ГКС и продолжительность их использования, низкая масса тела. По данным лите-

ратуры, нет единого мнения по минимальной дозе ГКС, инициирующей потерю костной плотности. Обсуждаются суточные дозы преднизолона от 3,75 мг у женщин до 5 мг у мужчин [12]. Установлено, что при применении 5 мг преднизолона в течение 3 месяцев у 50% взрослых больных РА формируется ОП, у 30% – остеопения и только у 20% пациентов показатели МПКТ остаются в пределах нормы [21]. При этом у больных РА без ГКС-терапии аналогичные показатели составляют 25%, 27% и 48% соответственно. В контрольной группе взрослых без РА ОП был зарегистрирован у 20% обследованных, остеопения – у 35%. При изучении МПКТ у финских девочек с ювенильным идиопатическим серонегативным полиартритом была установлена отрицательная корреляционная связь между МПКТ и дозой преднизолона. Так, использование препарата в дозе 0,21 мг/кг/сут в течение 6,5 лет привело к снижению показателей МПКТ поясничных позвонков и головки бедренной кости на 20% и 22% соответственно. Доза преднизолона 0,34 мг/кг/сут в течение 3,5 лет инициировала более выраженное снижение МПКТ (33% и 38% соответственно). Анализ результатов в контролируемых исследованиях показал, что назначение преднизолона даже в дозе 2,5 мг в сутки способствует снижению костной массы, независимо от режима его использования [22]. При длительном применении ГКС все пациенты независимо от возраста и пола имеют риск развития остеопении. Прием высоких доз препаратов вызывает довольно быстрое и существенное снижение костной массы. Уже в первые месяцы лечения может наблюдаться ее потеря на 5–15%, с максимальным эффектом в поясничном отделе позвоночника. Альтернирующее назначение ГКС не предотвращает развитие ОП. Его формирование и возникновение других осложнений ГКС-терапии имеет большие индивидуальные особенности, которые обусловлены прежде всего генетическими факторами [6]. Влияние коротких курсов, периодичности приема системных ГКС на частоту и степень развития ОП менее изучено.

Нарушение роста является одним из ведущих среди внесуставных проявлений ЮРА. У детей, получающих преднизолон даже в дозе 0,1 мг/кг/сут, может развиваться задержка линейного роста [5]. Особенно это выражено у больных, которым ГКС назначают в раннем возрасте, перед началом пубертата. Кроме задержки роста, обусловленного угнетением функции гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, ГКС вызывают не только количественные, но и качественные изменения костной ткани, нарушают ее геометрию и микроархитектонику [3]. При экзогенном гиперкортицизме нередко развивается асептический некроз головки бедренной кости. Истинная распространенность ОП и переломов костей скелета у больных, особенно у детей, получавших ГКС, неизвестна.

Имеются единичные сообщения о метотрексате, как о факторе риска переломов костей. В не-

давних исследованиях достоверных различий в частоте ОП у детей с ЮА, получавших гормонально-цитостатическую терапию, и у больных без нее выявить не удалось [14]. При гиперкортицизме, который нередко сопровождает ЮРА, нарушаются процессы полового развития. Многочисленные исследования у взрослых доказали несомненную роль дефицита половых гормонов в развитии ОП, в снижении прочности костной ткани под воздействием механических нагрузок, в возникновении переломов костей [24]. Особенно актуальна данная проблема в периоды, когда не достигнут пик костной массы. У больных ЮРА использование альтернативных способов введения ГКС, таких как внутривенный и внутрисуставный, обеспечивает быстрый терапевтический эффект и уменьшает деструктивное воздействие факторов воспаления на костную ткань [23]. Однако существуют данные о быстром снижении формирования и повышения резорбции кости при проведении пульс-терапии ГКС [2].

При заболеваниях опорно-двигательного аппарата, артритах возникают ограничения двигательной активности, обусловленные воспалением, болевым синдромом, миопатией, контрактурами, лечебными манипуляциями, госпитализацией. Одним из стимулирующих факторов функционирования клеток остеобластной линии является механическая нагрузка, а исключение последней стимулирует костную резорбцию [19]. В эксперименте на крысах с индуцированным артритом доказана связь сниженной двигательной активности с угнетением синтеза защитных цитокинов (в частности IL10), более высоким уровнем ангиогенеза, усиливающим пролиферацию синовиальных клеток, хемотаксис макрофагов в очаг воспаления. Это приводит к более активной резорбции костной ткани и быстрой деформации суставов. Многочисленные рандомизированные исследования в течение 6–10 месяцев у детей и подростков (от 7 до 18 лет) доказали положительный эффект физической активности на МПКТ шейки бедра (в 100% исследованиях), поясничных позвонков (66%) и костей всего тела (75%) [8]. Изучение влияния физических упражнений подтвердило нарастание МПКТ при проведении тренировок, однако не получено доказательств их значимого влияния на хрупкость кости и частоту остеопоротических переломов в детском возрасте и в периоде полового созревания. Наибольший ответ скелета на физические упражнения отмечаются у детей пре- и пубертатного периода. Несмотря на доказанность влияния физической активности на рост скелета и МПКТ, до настоящего времени не разработаны рекомендации по комплексам упражнений с целью профилактики снижения костной массы у детей и подростков. В настоящее время невозможно уточнить оптимальную интенсивность, частоту, продолжительность и даже характер упражнений, ко-

торые будут способствовать повышению роста костной массы, обладают превентивным действием при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. По данным ряда исследований, снижение функциональной способности, как и низкая масса тела больных РА, ассоциируются с потерей МПКТ и являются неблагоприятными факторами для прогноза исхода заболевания [3]. Пребывание на постельном режиме в течение 4 месяцев сопровождается снижением МПКТ в берцовых и бедренных костях на 4–8% в месяц, в поясничных позвонках – на 0,9–1,7% в месяц [21]. При агрессивном течении артрита инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата достигает 50%. В основе поражения суставов, кроме деструктивных процессов, лежит мышечный дисбаланс, приводящий к формированию сгибательных контрактур в суставах, ограничению общей и локальной физической нагрузки. Несмотря на важность выработки оптимального режима физических нагрузок в комплексном лечении детей с ЮА, данному вопросу не уделяется должного внимания.

За последние годы активно исследуется роль генетических факторов в метаболизме костной ткани, этиологии и патогенезе ОП. К сожалению, работы, посвященные данной проблеме при ЮА, единичны. Исследования, проведенные в Санкт-Петербурге [14], выявили ассоциацию между полиморфными аллелями гена рецептора витамина D (VDR3 – AraI и TagI) и показателями МПКТ у детей в возрасте от 1,5 до 18 лет с различными формами ЮА. При этом было установлено, что больные с tt генотипом имеют более высокие показатели МПКТ, чем пациенты с TT и Tt генотипами. Такая же динамика отмечена у детей с AA генотипом, у которых реже, чем у больных с Aa и aa генотипами, формируется ОП. Статистически не доказана ассоциация ОП и различных генотипов полиморфизма BsmI и Hind III гена остеокальцина. Однако у больных с высокой степенью активности заболевания достоверно чаще встречалась аллель b (BsmI) [14, 25].

За последние годы активизировалось внимание к проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в основе которой лежит врожденный или наследственный дефект ее волокнистых структур. Костная ткань является разновидностью соединительной ткани. Коллаген составляет около 90% органического матрикса кости. Изменения со стороны суставов на фоне ДСТ характеризуются большей растяжимостью, образованием бурситов в области лучезапястных, голеностопных суставов, подколенных кист, меньшей склонностью к формированию контрактур, функциональных нарушений при рецидивирующем течении заболевания. Вероятно, неполноценность коллагена у детей с данной патологией лежит в основе возможного формирования остеопенического синдрома [13]. Была доказана высокая распространенность синдрома ДСТ среди больных ЮА. При этом частота

диагностики ОП в группе детей, имеющих признаки коллагенопатии, выше, чем у больных без них, что указывает на взаимосвязь этих явлений [14]. Высокая стигматизированность выявлена у детей с ЮА, реактивным артритом и болезнью Бехтерева. Однако у больных ЮА степень выраженности синдрома была наименьшей [2]. Такие признаки, как сутулость, плоскостопие, гипермобильность суставов, неправильный рост зубов, астеническое телосложение, ассоциированы с ОП.

Длительный дефицит витамина D и сопровождающий его вторичный гиперпаратиреоз являются дополнительными факторами прогрессирования остеопении при РА [9, 22, 26]. Дефицит массы тела – сильная детерминанта костной плотности. При ЮА, особенно при полиартикулярных, системных вариантах, в начале заболевания потеря массы тела является достаточно частым симптомом. Низкая масса тела – это неблагоприятный прогностический фактор исхода заболевания [8, 27]. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и МПКТ. Частота ОП достоверно выше у взрослых с ИМТ менее 17,8 кг/м², чем у их сверстников с нормальными антропометрическими данными [3]. Эстрогены, как и андрогены, влияют на кальций-фосфорный обмен, поддерживая гомеостаз и отложение кальция в кости. Кроме того, они стимулируют почечную продукцию кальцитриола, оказывающего влияние на накопление костной массы. Данный процесс наиболее выражен в подростковом периоде [18]. У детей с хроническим воспалительным процессом на фоне дисфункций половых гормонов вероятность развития ОП высокая [28]. При длительном применении даже небольших доз ГКС у детей с заболеваниями суставов развиваются нарушения в системе гипоталамус – гипофиз – гонады. Наиболее выражен данный процесс у больных с системными, полиартикулярными формами ЮА, при этом выраженность гормональных дисфункций коррелирует со степенью активности воспалительного процесса [5].

Таким образом, остеопенический синдром является нередким системным осложнением различных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе ЮА. Степень его выраженности зависит от многочисленных факторов, таких как нозологическая форма заболевания, активность и продолжительность патологического воспалительного процесса, преморбидный фон ребенка, генетическая предрасположенность к ОП, ятрогения. Гетерогенность причинных факторов и их комплексное воздействие на костную ткань значительно затрудняют проведение превентивных мероприятий. Однако знание патогенетических аспектов развития остеопенического синдрома при заболеваниях суставов у детей и подростков, выделение группы риска по развитию данного осложнения позволяют на ранних этапах подключать комплекс профилактических мер, что способствует снижению частоты его развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Педиатрия. Приложение 3 «Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе Педиатров России». М., 2003: 2–10.
2. Беневоленская Л.И. *Consilium medicum*. 2004; 4, 2: 96–99.
3. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.Е. Беневоленской, О.М. Лесняк. М., 2005: 176.
4. Меркулов В.Н., Родионова С.С., Ильина В.К. Вестн. травматологии и ортопедии. 2002; 1: 7–11.
5. Кардиология и ревматология детского возраста. Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. М., 2004: 494–649.
6. Голованова Н.Ю., Лыскина Г.А., Рубин Н.П. 2-й Российский конгресс по остеопорозу. Ярославль, 2005: 132–133.
7. Cassidy J.T. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999; 17: 245–250.
8. Heaney R.P., Abrams S., Dawson-Hughes B. et al. *J. Osteoporosis Int.* 2000; 11: 985–1009.
9. Баженов А.Н. 3-й Российский симпозиум по остеопорозу. СПб., 2000: 131–132.
10. Клинические рекомендации. Ревматология. Серия «Доказательная медицина». Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2006: 288.
11. Насонов Е.Л., Лукасян Д., Насонова М.Б. Остеопороз и остеопатии. 2000; 2: 4–8.
12. De Nijs P. N., Jacobs J.G.W., Biilmsa J.W.J. et al. *Rheumatology*. 2001; 40: 1375–1383.
13. Шостак Н.А., Мурадянц А.А. Рус. мед. журнал. 2004; 12, 5: 24–27.
14. Костик М.М., Баранов Д.Н., Масалова В.В. и др. *Вопр. совр. пед.* 2006; 5, 1: 283–284.
15. Harris S.S., Pettel M.S., Cole D.E.C. *Calcify. Tissue Int.* 2000; 66: 268–271.
16. Васильева Т.Г. Российская научная конференция с международным участием. «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». Том I. Курск; 2006: 452–456.
17. Пучкова Л.В., Дорохова И.И. Остеопороз и остеопатии. 2005; 1: 16–19.
18. Weaver C.M. *Endocrine*. 2002; 17, 1: 43–48.
19. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство. Изд. 2-е. М., 2000: 196.
20. Verbruggen A.A., Clerck L.S.D., Bridts C.H. et al. *Cytokine*. 1999; 11, 11: 869–874.
21. Kiem O. *Best Practice & Research Clin Rheum.* 2002; 16, 3: 347–360.
22. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. Рус. мед. журнал. 2004; 12, 7: 476–478.
23. Клинические рекомендации. Педиатрия (ювенильный ревматоидный артрит). Под ред. А.А. Баранова. М., 2005: 32.
24. Airmaretti G., Corneli G., Bellone S. et al. *J. Pediatric Endocrinol Metabol.* 2001; 5: 1233–1242, 1261–1262.
25. Васильева Т.Г., Максимова О.Г., Кочеткова Е.А., Трофимова А.А. 3-я конференция с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». М., 2006: 117.
26. Abrams S.A. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60, 2: 283–289.
27. Fiona E.A., Murray L., A. Gallagher A. et al. *J. Bone Mineral Res.* 2002; 17: 1273–1279.
28. Woo P. *Current Pediatrics*. 2003; 13, 5: 335–340.

РЕФЕРАТЫ

**ИНТЕРЛЕЙКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МИКРОГЛОБУЛИН В МОЧЕ У ДЕТЕЙ
С ИДИОПАТИЧЕСКИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Было обследовано 60 детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) и 20 детей контрольной группы с аналогичным распределением по полу и возрасту. Дети с ИНС были разделены на 3 группы по 20 человек – дебют заболевания, ремиссия и обострение. Исследовали уровень интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке и проводили количественное определение β_2 -микроглобулина (β_2 м) в моче. Уровень ИЛ 1 β и ФНО α был достоверно выше у детей с ИНС, наивысший подъем отмечался при дебюте заболевания и при обострении. Концентра-

ция ФНО α в сыворотке и экскреция с мочой β_2 м в группах с дебютом и обострением заболевания были достоверно выше. Уровни ИЛ 1 β , ИЛ6 и ФНО α в сыворотке были способны служить положительным критерием отбора (100%) в группах с дебютом и обострением заболевания, они же плюс экскреция β_2 м с мочой служили негативным критерием (100%) в контрольной группе.

Rizk M.K., El-Nawawy A., Abdel-Kareem E. et al. *East Mediter Health J.* 2005; 11(5–6): 993–1002.