

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ

МЫСЛИВЕЦ М.Г., ПАРАМОНОВА Н.С., СМИРНОВ В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 60-66.

DETERMINING THE RISK OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH THE ARTICULAR SYNDROME

MYSLIVETS M.G., PARAMONOVA N.S., SMIRNOV V.Y.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):60-66.

Резюме.

Цель исследования – разработать модель определения вероятности развития ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) у пациентов с суставным синдромом.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов с суставным синдромом. Среди них 47 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, 33 ребенка с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией. Оценивались клинические данные, показатели С-реактивного белка (СРБ), серомукоида, количества лейкоцитов, щелочной фосфатазы. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялся уровень гомоцистеина и серосодержащие аминокислот в сыворотке крови. Методом иммуноферментного анализа определялся уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. Для выявления признаков, влияющих на развитие ЮРА у пациентов с суставным синдромом, проведен регрессионный анализ с построением математического уравнения. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. Выявлены различия исследуемых показателей среди пациентов обеих групп. Значения статистически достоверны, ($p < 0,05$). В результате проведенного регрессионного анализа разработана математическая модель, которая обладает чувствительностью 83,3%, специфичностью 92,1% и позволяет определить риск развития ювенильного ревматоидного артрита у пациентов с суставным синдромом с диагностической эффективностью 87,0%.

Ключевые слова: дети, суставы, ювенильный ревматоидный артрит, диагностика, регрессионный анализ, риск развития.

Abstract.

Objectives. To develop a model for determining the risk of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) development in patients with the articular syndrome.

Material and methods. 80 patients with the articular syndrome were examined. Among them there were 47 patients with juvenile rheumatoid arthritis, 33 children with arthritis, non-associated with autoimmune pathology. Clinical data, C-reactive protein (CRP) indices, those of seromuroid, the number of leukocytes, alkaline phosphatase levels were assessed. The method of high performance liquid chromatography was used to determine the level of homocysteine and sulfur-containing amino acids in the blood serum. The level of 25(OH)D in the blood serum was estimated by ELISA test. In order to identify the signs that influence the development of juvenile rheumatoid arthritis in patients with the articular syndrome the regression analysis with the construction of a mathematical equation was made. ROC analysis was conducted for assessment of the received model quality.

Results. Distinctions of the studied indicators among patients of both groups were revealed. The values are statistically significant, ($p < 0.05$). According to the results of the regression analysis the mathematical model with the sensitivity of

83.3%, specificity of 92.1% was developed. It helps to evaluate the risk of juvenile rheumatoid arthritis development in patients having the articular syndrome with the diagnostic effectiveness 87.0%.

Key words: children, joints, juvenile rheumatoid arthritis, diagnosing, regression analysis, risk of development.

Неуклонный рост общей ревматической заболеваемости среди детей связан не только с увеличением данной патологии, но и совершенствованием методов диагностики [1]. Однако ревматические болезни обладают широкой вариабельностью течения, разнообразием клинических проявлений, что ведет к поздней диагностике и отражается на прогнозе в последующем. За последнее десятилетие более чем на 30% увеличилось общее количество заболеваний костно-мышечной системы, стоимость лечения которых в некоторых странах составляет более 3% ВВП [1]. Так, заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Около 2,7-5,2% взрослых, страдающих ревматоидным артритом, заболели в детском возрасте [2].

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одним из самых распространенных ревматических заболеваний, которое встречается у детей в клинической практике [2]. Он связан с увеличением риска ранней инвалидизации, вовлечением в патологический процесс не только суставов, но и внутренних органов и глаз, ухудшением качества жизни, развитием грубого функционального дефицита, депрессивными расстройствами и накоплением отрицательного психологического потенциала [3]. Данная патология сопряжена с высокой частотой отставания в физическом и половом развитии, сохранением признаков инвалидности, часто в течение всей жизни. Около 20-35% пациентов с ЮРА нуждаются в ежегодной госпитализации, что составляет до 1/3 всех поступивших по причине суставного синдрома.

Современная концепция фармакотерапии данного заболевания «лечение до достижения цели», сформулированная в рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), может быть достигнута с наибольшей эффективностью при раннем выявлении данной патологии и своевременной, адекватной терапии базисными противовоспалительными препаратами. В результате такой стратегии можно достигнуть длительной ремиссии или прекращения прогрессирования заболевания. Понимание необходимости ранней диагностики, базирующей-

ся на клинико-лабораторных данных, является одной из актуальных проблем в настоящее время.

Определение и оценка лабораторных показателей воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), диспротеинемии имеет значение в диагностике ЮРА, однако отсутствие их изменений не должно препятствовать постановке диагноза [4]. Большую роль у взрослых пациентов играет обнаружение в крови ревматоидного фактора (РФ (IgM)) в диагностически значимых титрах, однако у детей он выявляется лишь в 15-20% случаев [5]. При этом пациенты, позитивные по РФ, имеют худший прогноз течения заболевания. Часто РФ определяется и вне связи с ЮРА, а сам РФ (IgM) является нестабильным показателем и под влиянием терапии возможна его обратная трансформация. Частота выявления антинуклеарного фактора (АНФ) колеблется от 2 до 70% [6]. В последние годы был проведен ряд исследований, целью которых было определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у детей с ЮРА. При этом частота выявления АЦЦП варьировала от 2 до 29% [7].

Недостаточная чувствительность и специфичность указанных показателей для диагностики диктует необходимость поиска новых предикторов заболевания.

Основное значение в патогенезе ЮРА имеет иммунная активация: повышение активности CD4+лимфоцитов, ведущая к избыточному синтезу ИЛ-2, ИЛ-17, ИНФ-гамма, дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4 и др.) с преобладанием синтеза первых [2]. В ряде работ показано, что повышенные концентрации перечисленных выше цитокинов в крови чаще являются маркерами активности воспалительного ответа при ЮРА у детей с системной формой заболевания, чем при суставной [8]. В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза многих заболеваний рассматривается оксидативный стресс. В ряде работ было продемонстрировано, что воздействие активных форм кислорода на хрящевую и соединительную ткань приводит к деструкции суставов [9].

Периартикулярный остеопороз, диагностируемый при рентгенологическом исследовании суставов – наиболее частое проявление поражение костной ткани при ЮРА [10]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов (подробно изучена роль ИЛ-6), персистирующее воспаление, побочные эффекты лекарственных средств в дальнейшем приводят к системным нарушениям костного метаболизма. Ряд исследований показал влияние факторов болезни на снижение всасывания кальция, нарушение процессов гидроксирования витамина D, что способствует прогрессирующему снижению минеральной плотности кости (НМПК) [11]. Маркеры минерального обмена (кальций общий и ионизированный, фосфор, активность щелочной фосфатазы) и костного метаболизма (остеокальцин, С – концевые телопептиды, уровень паратгормона) ассоциированы с развитием НМПК [12].

В ряде исследований продемонстрирован глобальный характер проблемы недостаточности витамина D (25(OH)D) в различных популяциях стран, что представляет серьезную проблему здравоохранения. Согласно литературным данным, дефицит витамина D относится к факторам, ассоциированным с риском развития аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета 1 типа, психических расстройств, ревматоидного артрита и др. [13]. Метаанализ, включающий 1143 участников исследования, показал, что пациенты с более высокими уровнями витамина D в сыворотке крови имели в 24,2% ниже риск развития РА, по сравнению с группой с более низкими показателями витамина D [14]. Практически у всех детей и подростков с активным ЮРА или частыми обострениями существенно снижен уровень 25(OH)D, что ассоциируется с повышенной мышечной утомляемостью, болевым синдромом и снижением минеральной плотности костной ткани [15].

Диагностировать ревматоидный процесс на фоне суставного синдрома бывает достаточно не просто, поскольку не у всех пациентов развивается ЮРА, клинико-лабораторные критерии которого однозначно бы соответствовали классификационным критериям болезни.

Цель исследования – разработать модель определения вероятности развития ювенильного ревматоидного артрита у пациентов с суставным синдромом.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью на базе УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» было обследовано 80 пациентов. По результатам обследования дети были разделены на 2 группы. Группа 1 (n=47) – дети с ЮРА, согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR. Группа 2 (n=33) включала пациентов с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией. Всем детям проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальные и общеклинические методы исследования. Дополнительно в сыворотке венозной крови определялся уровень 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D total). Оценку уровня 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови проводили с использованием наборов DRG 25-OH Vitamin D (total) ELISA EIA-5396 для твердофазного меченного ферментом иммуноферментного анализа. В соответствии с рекомендациями Международного эндокринологического общества, содержание 25(OH)D в сыворотке крови >30 нг/мл расценивалось как оптимальное, 20-29 нг/мл – как недостаточность, менее 20 нг/мл – как дефицит, менее 10 нг/мл – как выраженный дефицит. Забор крови для определения 25(OH)D всем исследуемым проводился в период с октября по февраль. Порядок приготовления проб, реагентов и схему исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителей.

Критериями включения пациентов в основную группу являлись: верифицированный диагноз ЮРА, возраст менее 18 лет, информированное согласие родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании, медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии, отсутствие приема препаратов, содержащих витамин D на регулярной основе или влияющих на его обмен. Критериями не включения пациентов в исследование являлись: отказ родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q, и пакета Boruta стати-

стической программы R. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Мана-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Для выявления совокупности признаков, влияющих на развитие ЮРА у пациентов с суставным синдромом, проведен логистический регрессионный анализ. В качестве группирующей переменной выбран категориальный показатель «наличие ЮРА», принимающий два возможных значения «да/нет». Была применена логит-модель, поскольку зависимая переменная является по своей природе бинарной величиной. Для определения оптимальной точки разделения проводился ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения пациентов по полу и возрасту показал: в группе 1 мальчиков было 36,2% (17 детей), девочек – 63,8% (30 детей). Возраст пациентов составил 13,4 (7,4-15,9) лет. Группа 2 (n=33) включала 57,6% мальчиков (19 детей) и 42,4% девочек (14 человек). Возраст составил 11,1 (4,9-15,5) лет. Пациенты обеих групп

были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). ЮРА достоверно чаще диагностировали у девочек 63,8% ($p < 0,05$). Пациенты 1-й и 2-й групп поступали в стационар с манифестацией клинических проявлений суставного синдрома.

С целью определения признаков, определяющих развитие ювенильного ревматоидного артрита у пациентов с суставным синдромом, была выполнена логистическая регрессия. Снижение количества используемых переменных являлось важной задачей данного этапа. Переменные, имеющие высокий коэффициент парной корреляции, из дальнейшего рассмотрения были исключены. Далее с помощью процедуры Борута провели предварительный отбор переменных. Значимости переменных, включенных в анализ, представлены в порядке их убывания (табл. 1).

Для последующего анализа были отобраны переменные со значимостью более 3. Сравнительная характеристика отдельных показателей у пациентов представлена в таблице 2.

Определение 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови установило, что у пациентов 1-й группы уровень 25(OH) D был достоверно ниже, чем у детей 2-й группы. Активность щелочной фосфатазы у пациентов с ЮРА достоверно выше, по сравнению с группой детей с артритами, не ассоциированными с аутоиммунным генезом. Выявлено, что в 1 группе пациентов дебют заболевания отмечался раньше, в сравнении с пациентами группы 2. По результатам биохимического анализа крови наблюдалось статистически значимое различие показателя С-реактивного белка у детей группы 1 и группы 2.

Таблица 1 – Статистика переменных, включенных в регрессионный анализ

Показатель	Значимость
Гамма глобулин, г/л	17,4
Щелочная фосфатаза, Ед/л	12,7
СРБ, мг/л	8,92
Гамма-глутамилцистеин, мкмоль/л	8,53
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,46
25(OH) D, нг/мл	5,08
Серомукоид, ЕД	2,89
Цистеинилглицин, мкмоль/л	2,70
Цистеин, мкмоль/л	2,45
Возраст начала заболевания, лет	2,41
Глутатион, мкмоль/л	1,42
Возраст, лет	1,33
Пол	0,13
Лейкоциты крови, $10^9/л$	-0,145

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей у пациентов исследуемых групп (Ме (Q₂₅–Q₇₅))

Показатель	1 группа, n=47	2 группа, n=33	P _{1,2}
СРБ, мг/л	17,5 (5,0–22,3)	4,8 (0,5–8,0)	0,00003
25(ОН) D, нг/мл	19,5 (13,2–23,1)	26,3 (19,3–30,1)	0,0006
Щелочная фосфатаза, Ед/л	205,3 (135,5–252,5)	141 (98,0–180,0)	0,0001
Возраст пациента на начало заболевания, лет	8,0 (3,5–12,6)	10,2 (4,7–15,3)	0,03

Таблица 3 – Данные по итоговой модели многофакторного регрессионного анализа

Независимый параметр	Параметр регрессионного уравнения (В)	Стандартная ошибка	р	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст начала заболевания, лет	0,12	0,048	0,012	1,128	1,026	1,239
СРБ, мг/л	-0,108	0,042	0,011	0,898	0,826	0,975
25(ОН) D, нг/мл	0,084	0,027	0,002	1,088	1,031	1,148
Щелочная фосфатаза, Ед/л	-0,014	0,004	0,000	0,986	0,979	0,994

Сравнение многофакторных регрессионных моделей, построенных с использованием переменных из предложенного списка, по величине АИС (информационного критерия Акаике) и имеющих достоверные коэффициенты регрессии выявило варианты моделей. ROC-анализ полученных регрессионных моделей позволил остановиться на следующем варианте (табл. 3).

Значимость полученной регрессионной модели подтверждается достоверностью коэффициентов регрессии и величиной R² Макфаддена (аналог коэффициента детерминации для логистической регрессии), значение которого составило 47,4%. На основании построенной регрессионной модели рассчитано уравнение для определения вероятности развития ювенильного ревматоидного артрита, уравнение 1:

$$P = \frac{1}{1 + \exp^{-(b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4)}} ,$$

где:

р – вероятность развития ювенильного ревматоидного артрита;

exp – основание натурального логарифма (exp = 2,718);

переменная b₁=-0,11, b₂=0,08, b₃=-0,01, b₄=0,12;

X₁ – содержание С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови;

X₂ – содержание 25(ОН)D (нг/мл) в сыворотке крови;

X₃ – активность щелочной фосфатазы

(Ед/л) в сыворотке крови;

X₄ – возраст пациента на начало заболевания, (лет).

Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,88 [95% ДИ 0,81; 0,95] (рис. 1). Точка раздела вычислялась на основе критерия Юдена. При расчетном значении p<0,45 у пациентов с артритом определяется высокая вероятность развития ЮРА. Чувствительность метода составляет 83,3%, специфичность 85,4%, диагностическая эффективность – 87,0%.

Полученные в данном исследовании результаты помогут идентифицировать детей с субклиническим ЮРА или лиц с высокой вероятностью его возникновения и определить оптимальную тактику ведения.

Заключение

По результатам проведенного регрессионного анализа определены факторы, ассоциированные с развитием ЮРА у детей с суставным синдромом.

Разработана математическая модель, которая позволяет определить вероятность развития ЮРА с диагностической эффективностью 87,0%.

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.

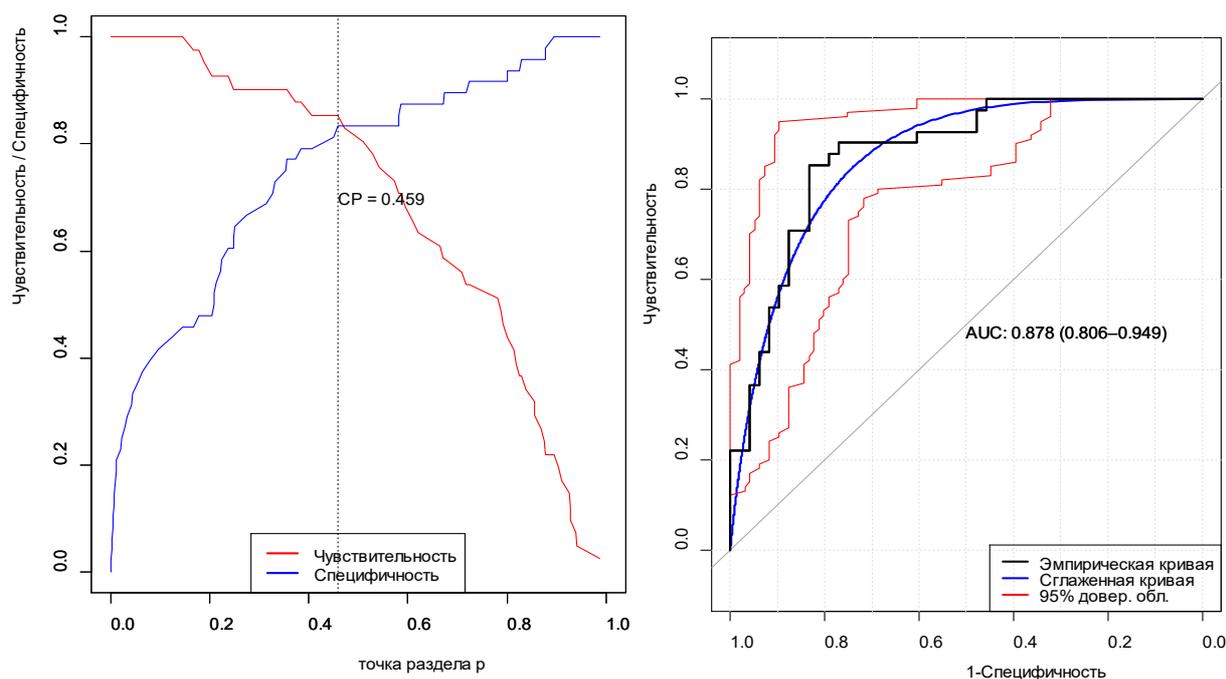


Рисунок 1 – ROC-кривая для итоговой модели.

- Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
- One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 793–801.
 - McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // N. Engl. J. Med. – 2011 Dec. – Vol. 365, N 23. – P. 2205–2219.
 - Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis / A. Consolaro [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009 May. – Vol. 61, N 5. – P. 658–666.
 - Horneff, G. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score / G. Horneff, I. Becker // Rheumatology (Oxford). – 2014 Jul. – Vol. 53, N 7. – P. 1229–1234.
 - Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score / A. Consolaro [et al.] // Arthritis Care. Res. (Hoboken). – 2014 Nov. – Vol. 66, N 11. – P. 1703–1709.
 - Ringold, S. Disease activity and fatigue in juvenile idiopathic arthritis / S. Ringold, T. M. Ward, C. A. Wallace // Arthritis Care. Res. (Hoboken). – 2013 Mar. – Vol. 65, N 3. – P. 391–397.
 - Hahn, Y. S. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis / Y. S. Hahn, J. G. Kim // Korean J. Pediatr. – 2010 Nov. – Vol. 53, N 11. – P. 921–930.
 - Relationship between Uric Acid and Ascorbic Acid in Rheumatoid Arthritis Patients / D. Das [et al.] // Sch. J. App. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2, N 5C. – P. 1711–1714.
 - Cohran, V. C. Bone Mineral Density in Children Exposed to Chronic Glucocorticoid Therapy / V. C. Cohran, M. Griffiths, J. E. Heubi // Clin. Pediatr. (Phila). – 2008 Jun. – Vol. 47, N 5. – P. 469–475.
 - Костик, М. М. Клинические предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с ювенильным идиопатическим артритом / М. М. Костик, В. И. Ларионова, Л. А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 2. – С. 11–15.
 - Determinants of vitamin D level in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis / S. Stagi [et al.] // J. Rheumatol. – 2014 Sep. – Vol. 41, N 9. – P. 1884–1892.
 - Vitamin D3: a helpful immunomodulator / M. Di Rosa [et al.] // Immunology. – 2011 Oct. – Vol. 134, N 2. – P. 123–139.
 - Lee, Y. H. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis / Y. H. Lee, S. C. Bae // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 827–833.
 - Pelajo, C. F. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls / C. F. Pelajo, J. M. Lopez-Benitez, L. C. Miller // J. Rheumatol. – 2011 Sep. – Vol. 38, N 9. – P. 2000–2004.

Поступила 18.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Nasonov EL, Nasonova VA, red. Rheumatology. National leadership. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 720 p. (In Russ.)
2. Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GM, Gentileschi S, Tripoli A, Tani C, Alunno A. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34(5):793-801.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
4. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May;61(5):658-66. doi: 10.1002/art.24516
5. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1229-34. doi: 10.1093/rheumatology/ket470
6. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, et al. Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1703-9. doi: 10.1002/acr.22393
7. Ringold S, Ward TM, Wallace CA. Disease activity and fatigue in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):391-7. doi: 10.1002/acr.21801
8. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010 Nov;53(11):921-30. doi: 10.3345/kjp.2010.53.11.921
9. Das D, Bhattacharya I, Saxena R, Saxena R, Lal AM. Relationship between Uric Acid and Ascorbic Acid in Rheumatoid Arthritis Patients. *Sch J App Med Sci*. 2014;2(5C):1711-4.
10. Cohran VC, Griffiths M, Heubi JE. Bone Mineral Density in Children Exposed to Chronic Glucocorticoid Therapy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 Jun;47(5):469-75. doi: 10.1177/0009922807311732
11. Kostik MM, Larionova VI, Shcheplyagina LA. Clinical predictors of low bone mineral density in children with juvenile idiopathic arthritis. *Osteoporoz Osteopatii*. 2014;(2):11-5. (In Russ.)
12. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Maticci-Cerinic M, Brandi ML, Falchini F. Determinants of vitamin D level in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Sep;41(9):1884-92. doi: 10.3899/jrheum.131421
13. Di Rosa M, Malaguamera M, Nicoletti F, Malaguamera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. *Immunology*. 2011 Oct;134(2):123-39. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x
14. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34(5):827-833.
15. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):2000-4. doi: 10.3899/jrheum.110123

Submitted 18.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Мысливец М.Г. – ассистент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Парамонова Н.С. – д.м.н., профессор, заведующая 2-й кафедрой детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Смирнов В.Ю. – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Myslivets M.G. – lecturer of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University;

Paramonova N.S. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Childhood Diseases No. 2, Grodno State Medical University;

Smirnov V.Y. – Candidate of Biological Sciences, senior research officer of the Scientific-Research Laboratory, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г.Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней. E-mail: marynadok@gmail.com – Мысливец Марина Генриховна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No.2. E-mail: marynadok@gmail.com – Marina G. Myslivets.