

Key words: JURA, iron deficiency anemia (WAIT), chronotherapy, maltofer, effectiveness.

Anemia in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) exacerbates the severity, course and prognosis of the underlying disease. In this regard, the aim of the study was to study the frequency and type of anemia in patients with JURA, to test and evaluate the effectiveness of chronotherapy with iron preparations in patients with JURA. The

incidence of anemia in 502 analyzed case histories was 81.3%. Of the 129 JURA patients examined, 99 (76.7%) had anemia. The effectiveness of maltofer chronotherapy has been proven in 57 patients with JURA, characterized by a significant improvement not only in blood parameters, but also by an acceleration of a decrease in the activity of JURA

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В., Бобомуратов Т.А., Динмухаммадиева Д.Р.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Цель исследования. Определение основных характеристик диагностики и лечения заболеваний, таких как ЮИА.

Материалы и методы. Это ретроспективное исследование включало шестьдесят пациентов с ЮИА (60 девочек и 20 мальчиков) в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст детей $8,0 \pm 1,2$ лет), в соответствии с критериями Международной Лиги Ассоциаций Ревматологов (МЛАР) [23] и было последовательно отобрано из отделения ревматологии, реабилитации и эндокринологии Ташкентской медицинской академии для исследования.

Результаты. ЮИА представляет собой HLA-ассоциированное синовиальное воспаление, которое может вызывать артралгии/артриты у детей. В этом исследовании мы оценили уровни ОК как показатели активности ЮИА. Мы обнаружили, что: пониженные уровни ОК были обнаружены у детей с хроническими ревматическими заболеваниями [30], при ОЮИА, ПЮИА, СЮИА улучшение минеральной плотности кости свидетельствует об увеличении сывороточного ОК

ЮИА является наиболее распространенным хроническим ревматическим заболеванием в детском возрасте неизвестной этиологии. По определению, наличие заболевания до достижения возраста 16 лет и артрит, продолжающийся более 6 недель, являются необходимыми критериями для диагностики ЮИА. Известно, что ЮИА влияет на суставы стопы и другие синовиальные структуры, вызывая боль, изменения в структуре сустава и вызывает функциональные ограничения. ЮИА поражает от 100-150 из каждых 100 000 детей. Из этих детей 50% страдают ОЮИА, 40% имеют ПЮИА и 10% имеют СЮИА. ЮИА иногда называют «ювенильным хроническим артритом». Этот термин не является точным, поскольку ЮИА не охватывает все формы хронического детского артрита. О^А также известен как белок, содержащий костную гамма-карбоксиглутаминовую кислоту (ГКГК), представляет собой неколлагеновый белковый гормон, обнаруженный в кости и дентине, впервые идентифицированный как кальцийсвязывающий белок в куриной кости [1,12,13,14,15,16]. Поскольку у ОК есть gla-домены, его синтез зависит от витамина К. У человека ОК кодируется

геном ГКГК. Его рецепторы включают GPRC6A, GPR158 и, возможно, третий, еще не идентифицированный рецептор. ОК секретируется исключительно остеобластами и как полагают, играет роль в метаболической регуляции организма. В своей карбоксилированной форме он напрямую связывает кальций и, таким образом, концентрируется в кости. В своей некарбоксилированной форме ОК действует как гормон в организме, передавая сигналы поджелудочной железе, жиру, мышцам, яичкам и мозгу. В поджелудочной железе ОК действует на бета-клетки, заставляя бета-клетки поджелудочной железы выделять больше инсулина. В жировых клетках ОК вызывает выброс гормона адипонектина, который повышает чувствительность к инсулину. В мышцах ОК воздействует на миоциты, способствуя доступности и использованию энергии, и таким образом способствует повышению физической работоспособности. В яичках ОК воздействует на клетки Лейдига, стимулируя биосинтез тестостерона и, следовательно, влияет на мужскую фертильность. В мозге ОК играет важную роль в

Посвящается к 100-летию со дня рождения профессора Карима Сулеймановича Сулейманова

развитии и функционировании. Острая реакция на стресс (ОРС) стимулирует высвобождение ОК из кости в течение нескольких минут у мышей, крыс и людей. Инъекции высоких уровней только одного СК могут вызвать ОРС при наличии недостаточности надпочечников [2,3,4,5,6,8,9,10,11]. Поскольку ОК продуцируется остеобластами, его часто используют в качестве маркера для процесса формирования кости. Наблюдалось, что более высокие уровни ОК в сыворотке относительно хорошо коррелируют с увеличением минеральной плотности кости во время лечения анаболическими препаратами для формирования кости для лечения остеопороза. Во многих исследованиях ОК используется в качестве предварительного биомаркера эффективности данного лекарственного средства при формировании кости. Например, одно исследование, целью которого было изучение эффективности гликопротеина под названием лактоферрин в формировании кости, использован ОК в качестве меры активности остеобластов. Демонстрация того, что остеобласты являются эндокринными клетками, стимулирующими секрецию инсулина, и что эту функцию выполнял ОК, была получена в результате классического эксперимента по клеточной биологии. ОК карбоксилируется по трем остаткам глутаминовой кислоты в остеобластах до того, как он высвобождается во внеклеточный матрикс кости, однако, как карбоксилированная, так и некарбоксилированная формы ОК могут быть обнаружены в общем кровообращении. Поскольку фермент гамма-карбоксилазы, ответственный за эту посттрансляционную модификацию, не экспрессируется в бактериях, использование рекомбинантного, продуцируемого бактериями ОК позволило решить этот аспект биологии ОК. Рекомбинантный и, следовательно, некарбоксилированный ОК, но не карбоксилированный, способен индуцировать экспрессию инсулина в островках поджелудочной железы, что указывает на то, что это некарбоксилированная форма ОК, действующая в качестве гормона [6,17,18]. ОК циркулирует физиологически в нескольких состояниях карбоксилирования, два из которых достоверно поддаются количественной оценке у людей. Считается, что кОК оказывает влияние на

минерализацию кости и ее обмен, в то время как он связан с кальцием в кости. Клинически, более низкие концентрации циркулирующего кОК были связаны с инсулинорезистентностью, что указывает на необходимость оценки этих взаимоотношений у людей как с СД1 типа, так и с СД 2 типа [17, 18]. Число всех людей, которые в настоящее время имеют СЮИА, по оценкам, составляет от 5 до 15 человек на каждые 100 000 [19,20,21]. Во время формирования кости вновь синтезированный ОК включается в костный матрикс, и небольшая фракция выделяется непосредственно в кровообращение, но его функция остается неясной. Концентрации циркулирующего ОК широко использовались для оценки скорости обмена костной ткани при метаболических заболеваниях костей, таких как гиперпаратиреоз, болезнь Педжета и почечная остеодистрофия [26-29]. При ЮИА снижение массы кости было описано у большого процента детей с повышенным риском развития остеопороза [6,16,17,18,34]. Целью данного исследования было изучение ранних изменений предикторов костного обмена (ОК) у детей с ЮИА без клинических симптомов и/или рентгенологических признаков остеопоротических переломов.

Цель работы - определение основных характеристик диагностики и лечения заболеваний, таких как ЮИА.

Материалы и методы

Это ретроспективное исследование включало шестьдесят пациентов с ЮИА (60 девочек и 20 мальчиков) в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст детей $8,0 \pm 1,2$ лет), в соответствии с критериями Международной Лиги Ассоциаций Ревматологов (МЛАР) [23] и было последовательно отобрано из отделения ревматологии, реабилитации и эндокринологии Ташкентской медицинской академии для исследования. Первую группу составляли 60 пациентов с ЮИА и были сопоставлены 2: 1 со второй группой с ЮИА в комбинации СД 1 типа. Участники первой группы не имели клинического диагноза СД 1 типа и не принимали какие-либо противодиабетические препараты. Во второй группе идентификация участников с диагностированным СД1 (гликированный гемоглобин $> 6,5\%$, глюкоза натощак $> 6,5$ ммоль / л) была завершена с помощью тщательного сбора анамнеза, гликемического анализа крови. Любые участники с острыми медицинскими заболеваниями, нейро - дегенеративными или психоневрологическими

диагнозами, активным раком, метастатическими заболеваниями костей были исключены [22]. Длительность заболевания варьировала от 2 месяцев до 5 лет.

Оценка тяжести суставного заболевания [39,40] была получена у всех пациентов. Количество ответных реакций на артрит и системное воспаление регистрировалось с помощью полной истории болезни, физических и суставных осмотров. Антропометрические данные, включая вес, рост и ИМТ, были собраны из медицинских карт. Процент жира в организме измеряли по биоэлектрическому сопротивлению [24]. Инсулин измеряли с использованием иммуноферментного анализа (DeFactum, Ташкент, Узбекистан), а глюкозу измеряли с помощью стандартного глюкометра (DeFactum, Ташкент, Узбекистан). Гомеостатическую модель инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: $[\text{инсулин натощак (микро Е / л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль / л)}] / 22,5$ [25].

Для измерения ОК брали кровь натощак (9.00 ч $\pm$ 30 мин) и собранные образцы крови центрифугировали при 4°C, 1000 об/мин в течение 10 минут. Количественную оценку ОК измеряли в обработанной гепарином плазме крови с помощью анализаторов IMMULITE 2000. Это исследование *in vitro* используется для мониторинга минерального обмена костей и диагностики остеопороза.

Различия между первой и второй группами были проверены с независимыми образцами *t*-тестов. Чтобы исследовать потенциальные факторы риска, сравнивали характеристики

пациентов с теми, у кого был СД 1 типа, и без

использования независимого выборочного *t*-критерия для непрерывных измерений. Выявленные таким образом потенциальные препятствия были включены в анализ ковариации (ANCOVA) для проверки независимого влияния СД 1 типа на концентрацию ОК в сыворотке. Различия между учебными группами оценивались по критерию Стьюдента для нормально распределенных переменных. Результаты регрессионного анализа для каждого показателя представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения *p* были основаны на двусторонних тестах значимости. Для всех статистических испытаний сообщалось о двусторонних значениях вероятности, и статистическая значимость была установлена при $P < 0,05$. Мы исследовали взаимосвязь между типами ОК и клиническими характеристиками в подгруппах ЮИА с диабетом и без диабета с использованием непараметрических методов. Апостериорные модели проводились в подгруппах без инсулинового препарата. Мы оценили взаимодействия между СД 1 типа и характеристиками участников при прогнозировании концентраций ОК в качестве условий взаимодействия в моделях ANCOVA. Характеристики КМП участников первой и второй группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исходные характеристики и измерения КМП участников исследования			
Параметры	I-группа: ЮИА (n = 60)	II-группа: ЮИА+СД1 (n= 20)	p
Возраст (годы)	8,0 $\pm$ 3,1	8,12 $\pm$ 3,2	<0,09
ИМТ (кг/м ²)	14,5 $\pm$ 2,5	16,5 $\pm$ 2,5	< 0,01
Позвоночный КМП (г/см ²)	1,087 $\pm$ 0,14	0,884 $\pm$ 0,17	< 0,01
Бедренный КМП (г/см ²)	0,936 $\pm$ 0,12	0,778 $\pm$ 0,11	<0,02
Кальций (мг/дл)	8,89 $\pm$ 1,23	8,21 $\pm$ 1,86	<0,08
Фосфор (мг/дл)	5,12 $\pm$ 1,89	5,89 $\pm$ 1,49	<0,07

Измерения индекса массы тела (ИМТ) и костно-минеральный показатель (КМП) в позвоночнике и бедре значительно различались у пациентов первой и второй группы.



Клиническая картина у пациентов с активной фазой ЮИА

Клинические признаки	Первая группа (n = 60) (%)	Вторая группа (n = 20) (%)
Сужение суставных щелей	18 (45%)	18 (90%)
Костеобразование	21 (52,5%)	12 (60%)
Околосуставная остеопения	28 (70%)	16 (80%)
Утренняя скованность	38 (75%)	20 (100%)
Тендосиновит	15 (37,5%)	7 (35%)
Пролиферация и уплотнение синовиальных мембран	36 (90%)	18 (90%)
Отечность околосуставных мягких тканей	34 (85%)	17 (85%)
Опухшие суставы	36 (90%)	18 (90%)
Артралгия	38 (95%)	18 (90%)
Артрит < 4 суставов	17 (42,5%)	9 (45%)
Деформация	36 (90%)	18 (90%)
Эрозия	32 (80%)	17 (85%)
Ограничение в движении	36 (90%)	16 (80%)
Суставная плотность	37 (92,5%)	18 (90%)
Суставные контрактуры	30 (75%)	17 (85%)

Таблица 3

Анализ крови и мочи

Характеристика	Первая группа (n=40)	Вторая группа (n = 20)	p-значение
<i>Анализ крови</i>			
Кальций (мг/дл)	9,11 ± 0,44	8,17 ± 0,54	<0,03
Фосфор (мг)	4,8 ± 0,89	5,3 ± 1,63	<0,05
Остеокальцин (нг/мл)	4,01 ± 1,32	1,20 ± 0,94	<0,01
С-реактивный белок (мг/л)	2,3 ± 1,2	3,7 ± 3,3	<0,05
Антинуклеарные антитела	1:80,6 ± 20,5	1:235,8 ± 50,3	<0,01
Скорость оседания эритроцитов (мм/час)	10,5 ± 5,2	15,3 ± 6,4	<0,03
Ревматоидный фактор (IgM) (МЕ/мл)	12,8 ± 3,3	14,3 ± 5,9	<0,01
Титр антистрептолизина О (МЕ/мл)	200,63 ± 50,25	250,85 ± 159,65	<0,05
<i>Анализ мочи</i>			
Дезоксипиридинолин (нмоль/л)	212,18 ± 93,96	367,23 ± 149,97	<0,04
Антициклический цитруллинированный пептид (Ед/мл)	1,9 ± 1,5	2,9 ± 1,8	<0,03
Антиген HLA-B27	отрицательно	положительно	<0,02
Антиген HLA DR4	отрицательно	положительно	<0,05

Таблица 3

Терапия пациентов

Лекарства "А"	Болезни ОЮИА (=18) (%)	ПЮИА (=13) (%)	СЮИА (=9) (%)	СД1+ ОЮИА (=9) (%)	СД1+ ПЮИА (=7) (%)	СД1+ СЮИА (=4) (%)
Глюкокортикоид (Преднизолон орально, внутривенно, внутрисуставно)	6 (33,3%)	11 (84,6%)	8 (88,9%)	2 (22,2%)	2 (28,6%)	1 (25%)
Альфа блокатор фактора некроза опухоли (Этанерцепт)	2 (11,1%)	5 (84,6%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)	5 (71,4%)	3 (75%)
Анти-интерлейкин 6 агенты (Тоцилизумаб)	1 (5,5%)	2 (15,4%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)	2 (50%)
Модифицирующий заболевание противоревматический препарат (Метотрексат подкожно)	17 (94,4%)	11 (84,6%)	9 (100%)	8 (88,9%)	5 (71,4%)	3 (75%)
НПВС (Ибупрофен орально, местно)	18 (100%)	13 (100%)	8 (88,9%)	6 (66,7%)	4 (57,1%)	2 (50%)
Инсулин (подкожно)	-	-	-	9 (100%)	6 (85,7%)	3 (75%)
Антибиотики (Цефтриаксон)	2 (11,1%)	3 (23%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)	2 (50%)
Кристаллоид (Комбисол)	2 (11,1%)	2 (15,4%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)	2 (50%)
Ингибитор метилксантина фосфодиэстеразы (Трентал)	15 (83,3%)	12 (92,3%)	7 (77,8%)	9 (100%)	5 (71,4%)	3 (75%)
III валентные препараты железа (Мальтофер)	3 (16,7%)	11 (84,6%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	5 (71,4%)	3 (75%)
Препараты кальция (активный кальций)	17 (94,4%)	12 (92,3%)	8 (88,8%)	9 (100%)	7 (100%)	4 (100%)
Витамин К (внутри)	16 (88,8%)	12 (92,3%)	8 (88,8%)	7 (77,7%)	6 (85,7%)	3 (75%)

Все участники были на стероидной терапии в течение до 5 лет. Индекс массы кости измеряли с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) в начале исследования, в середине пятилетнего периода и в конце пятилетнего периода. В течение этого времени регистрировались новые диагнозы остеопороза и остеопоротических переломов, и на основании записанных данных строился график.

Результаты и обсуждение

ЮИА представляет собой HLA-ассоциированное синовиальное воспаление, которое может вызывать артралгии/артриты у детей. В этом исследовании мы оценили уровни ОК как показатели активности ЮИА. Мы обнаружили, что: пониженные уровни ОК были обнаружены у детей с хроническими ревматическими заболеваниями [30], при ОЮИА, ПЮИА, СЮИА улучшение минеральной плотности кости свидетельствует об увеличении

сывороточного ОК [29]. На табл.1. было отмечено, что в основной группе ИМТ, также, как и позвоночный КМП, бедренный КМП, кальций, фосфор и ОК были ниже чем с контрольной группой, что указывает на тяжесть состояния второй группы. Уровни ОК в сыворотке были ниже в активной фазе, чем в неактивной фазе ЮИА (Рис.2). Остеопороз, который характеризуется потерей костной массы, диагностировался путем измерения реальной минеральной плотности костей (КМП, г/см²). Важно выявить ранние изменения костной массы при ЮИА чтобы предотвратить остеопоротические переломы [33] и это напрямую связано с гормонотерапией (табл.3). Клиническая картина у пациентов с активной фазой ЮИА была явной и течение заболевания было тяжелее во второй группе (табл. 2). ОК является основным неколлагеновым белком костного матрикса. ОК преимущественно синтезируется зрелыми остеобластами и в основном внедряется в костный матрикс. Дезоксипиридинолин является одним из двух основных поперечных связей в молекуле коллагена. Он выводится с мочой и считается маркером специфической резорбции кости [35]. У некоторых пациентов ЮИА сильно влияет на костную систему, что может привести к локализованному или генерализованному остеопорозу [36]. Остеопороз в детской возрастной группе несет небольшую смертность; тем не менее, он несет значительное бремя заболеваемости, особенно из-за боли, вмешательства в регулярную деятельность, риска связанных переломов и долгосрочных тяжелых последствий [38]. Брик [39] и Фальчини [40], Кандил [41] обнаружили, что уровень ОК в сыворотке был значительно ниже у пациентов с ЮИА по сравнению со здоровой

без СД1 у 8 были положительные результаты теста. Чувствительность теста составляет $18/18 + 2 = 0,9$ или 90% для пациентов с заболеваниями. Специфика теста составляет $32/32 + 8 = 0,8$ или 80%. Было выявлено, что ОК действует как гормон, влияющий на чувствительность к инсулину и расход энергии.

Выводы

1. Частое использование глюкокортикоидов для лечения ревматических заболеваний, таких как ЮИА вызывает остеопению, остеопороз и соответственно снижение количества ОК. Глюкокортикоиды, с другой стороны, снижают уровень сывороточного ОК в течение дня после начала терапии, и этот эффект зависит от дозы препарата.
2. После 5 лет реабилитации, которая включала адекватный прием гормона, витамина К и железа, наблюдалось значительное повышение уровня ОК в сыворотке ($P = 0,004$), повышение ИМТ ($P = 0,002$) и значительное снижение остеопороза ($P = 0,001$). Основными целями измерения ОК являются оценка степени остеопороза и назначение адекватной терапии.

Литература

1. Henschka PV, Reid ML. Timed appearance of a calcium-binding protein containing gamma-carboxyglutamic acid in developing chick bone. *Developmental Biology*. 1978;(65)2:426-34.
2. Puchacz E, Lian JB, Stein GS, Wozney J, Huebner K, Croce C (May 1989). "Chromosomal localization of the human osteocalcin gene". *Endocrinology*. 124 (5): 2648-50.
3. Cancela L, Hsieh CL, Francke U, Price PA. "Molecular structure, chromosome assignment, and promoter organization of the human matrix Gla protein gene". *The Journal of Biological Chemistry*. 1990;(265)25:15040- 15048.

контрольной группой. Мы продемонстрировали, что было значительное снижение уровня ОК в сыворотке у пациентов во второй группой по сравнению с первой (контрольной) группой. Обнаружено, что сывороточный тест ОК поддерживается для выявления уровня остеопороза ЮИА с комбинацией СД1 типа. На протяжении всего исследования проведен анализ крови у 60 пациентов. Из 20 пациентов с ЮИА + СД1, 18 имели положительные результаты теста и 2 имели отрицательные результаты теста. Из 40 пациентов

4. Pi M, Wu Y, Quarles LD. "GPRC6A mediates responses to osteocalcin in p-cells in vitro and pancreas in vivo". *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;(26)7:1680-1683.
6. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. "Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton". *Cell*. 2007;(130)3:456-69.
7. Karsenty G, Olson EN. "Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-organ Communication". *Cell*. 2016;(164)6:1248-1256.
8. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galan-Diez M, et al. "Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise". *Cell Metabolism*. 2016;(23)6:1078-1092.
9. Аминзода, Н. Х., Д. И. Ахмедова, and Б. Г. Гафуров. "Критерии компенсации гипертензионного синдрома у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС." *Российский педиатрический журнал* 4 (2003): 15-19.
10. Акрамова, Хурсаной Абдумаликовна, Дилорам Илхамовна Ахмедова, and Зарина Руслановна Хайбуллина. "АУТОАНТИТЕЛА, ПРОФИЛИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ И ИХ СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ". *Journal of cardiorheumatology research* (2022): 133-138.
12. Obri A, Khrimian L, Karsenty G, Oury F. "Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition". *Nature Reviews. Endocrinology*. 2018;(14)3:174-182.
13. Meyer-Berger J, Singh P, Khrimian L, Morgan D, Chowdhury S, Arteaga-Solis E, Horvath T, Domingos A, Marsland A, Yadav V, Rahmouni K, Gao X, Karsenty G. "Mediation of the Acute Stress Response by the Skeleton". *Cell Metabolism*. 2019.
14. Bharadwaj S, Naidu AG, Betageri GV, Prasadara NV, Naidu AS. "Milk ribonuclease-enriched lactoferrin induces positive effects on bone turnover markers in postmenopausal women". *Osteoporosis International*. 2009;(20)9:1603-11.
15. Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone. Undercarboxylation of the first glutamic acid residue. Poser JW, Esch FS, Ling NC, Price PA *J Biol Chem*. 1980;(25)255:8685-8691.
16. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Apr 1; 105(13):5266-70.
17. Bonneau J, Ferland G, Karelis AD, et al. Association between osteocalcingammacarboxylation and insulin resistance in overweight and obese postmenopausal women. *J Diabetes Complications*. 2017;(31)6:1027-1034.
18. Hauschka P V. Osteocalcin: the vitamin K-dependent Ca²⁺-binding protein of bone matrix. *Haemostasis*. 1986;(16)3-4:258-272.
19. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, et al. y-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;(90)5:1230-1235.
20. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. *Arthritis Care & Research*. 2011;(63)4:465-482.
21. Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. *Arthritis Care & Research*. 2012;(64)7:1001-1010.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;(12)3:189-198.
23. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-239.
24. Forhan M, Zagorski BM, Marzonlini S, Oh P, Alter DA. Predicting Exercise Adherence for Patients with Obesity and Diabetes Referred to a Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Program. *Can J Diabetes*. 2013;(37)3:189-194.
25. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and fcell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985:412-419.
26. S. Ljunghall, R. Hallgren, J. Rastad, Serum osteocalcin levels in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism, *Exp. Clin. Endocrinol*. 1985;(86)2:218-222.
27. S.E. Papapoulos, M. Frolich, A.H. Mudde, Serum OC in Paget's disease of bone: basal concentrations and response to bisphosphonate treatment, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1987;(65)1:89-94.
28. J.A. Amado, J.A. Riancho, A.L. De Francisco, J.G. Cotorruelo, J. Feijanes, M. Arias, et al., Hyperparathyroidism is responsible for the increased levels of osteocalcin in patients with normally functioning kidney grafts, *Nephron*. 1989;(52)3:209-215.

29. P.D. Delmas, D.M. Wilson, K.G. Mann, B.L. Riggs, Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983;(57)5:1028-1030
30. Reed A, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. J Pediatr. 1990;116:574-80.
31. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В Сравнительная эффективность традиционной терапии и хронотерапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Новый день в медицине. 2020;(1): 258-262.
32. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Клиническое течение ювенильного ревматоидного артрита и его оптимизация лечения. Педиатрия. 2020;2:200-203.
33. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization. Тиббиётда янги кун. 2020;(4)32:68 -71.
34. Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V. Clinic - laboratory manifestation of juvenile rheumatoid arthritis. Euroasian journal of pediatric. 2020;3:56-60.
35. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Обоснование хронофармакологического подхода к лечению диффузных болезни соединительной ткани у детей. Межвузовского научного конгресса «Высшая школа: научные исследования» Москва. 2020;66 -67.
36. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Функциональное состояние надпочечников у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. Москва. 2020;(1)28:76-80.
37. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В. Новые подходы к лечению ювенильного ревматоидного артрита. Сборник статей по материалам XXXI международной научно-практической конференции. Москва 2020;2(62):18-22.