



УДК 616.72-002.77-053.6/8-092-08

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.1.\(67\).78-84](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.1.(67).78-84)

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Маковіичук О. А., Ільченко С. І.

Дніпровський державний медичний університет, кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, м. Дніпро

Резюме. *Вступ.* Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) супроводжується різним ступенем суглобового ураження та функціонального обмеження пацієнтів. Зниження мінеральної щільності кісток на тлі персистуючого запалення і довготривалого лікування впливає на якість їх життя. Виявлення груп ризику щодо розвитку остеопенічного синдрому та його рання діагностика з використанням сучасних інформативних предикторів є важливим завданням для наукових досліджень.

Мета дослідження. Встановити діагностичну та прогностичну роль сучасних маркерів кісткового метаболізму в визначенні ризику розвитку остеопенічного синдрому в дітей з ЮІА.

Матеріали та методи. Обстежено 50 дітей з ЮІА, всім проведено повне загальноклінічне дослідження, оцінка активності захворювання за шкалою JADAS-27, ультразвукова денситометрія. Лабораторні методи включали визначення в сироватці крові концентрації 25 (ОН) вітаміну Д, кістково-лужної фосфатази, маркеру кісткової резорбції β -Cross Laps, остеокальцину, загальної лужної фосфатази.

Результати досліджень. Проаналізовано 54 показники, що можуть впливати на розвиток остеопенії у хворих на ЮІА. На підставі результатів проведеного ROC-аналізу встановлено діагностично значущі клініко-анамнестичними та лабораторні предиктори остеопенії. Визначено оптимальні порогові значення рівнів сироваткових біомаркерів для підвищення діагностичної значимості та специфічності тестів у дітей з ЮІА, а саме – 25 (ОН) вітаміну Д $\leq 27,5$ нг/мл, кістково-лужної фосфатази $> 83,4$ мкг/мл, маркеру остеорезорбції β -Cross Laps $> 1,7$ нг/мл, остеокальцину $\leq 8,7$ нг/мл. Найвищі прогностичні характеристики встановлено у кістково-лужної фосфатази (ПК=+10,9; I=4,31).

Висновки. Встановлені порогові значення сучасних маркерів мінерального кісткового метаболізму в сироватці крові є інформативними та можуть бути використаними для визначення ризику та ранньої діагностики остеопенічного синдрому у дітей.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, остеопенічний синдром, денситометрія, маркери кісткового метаболізму, остеокальцин, маркер остеорезорбції β -Cross Laps, лужна фосфатаза, кістково-лужна фосфатаза, вітамін Д, діагностика, прогнозування, прогностичні критерії, діти.

Modern approaches to determining the risk of osteopenic syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis

Makoviichuk O.A., Ilchenko S.I.

Abstract. *Introduction.* Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is accompanied by varying degrees of joint lesions and functional limitations of patients. Reduced bone mineral density in the context of persistent inflammation and long-term treatment affects their quality of life. Identification of risk groups for the development of osteopenic syndrome and its early diagnosis using modern informative predictors is an important task for scientific research.

The aim of the study. To establish the diagnostic and prognostic role of modern markers of bone metabolism in determining the risk of osteopenic syndrome in children with JIA.

Materials and methods. We examined 50 children with JIA, all of whom underwent a complete general clinical examination, assessment of disease activity according to the JADAS-27 scale, and ultrasound densitometry. Laboratory methods included determination of serum 25(OH) vitamin D concentration, bone alkaline phosphatase, bone resorption marker β -Cross Laps, osteocalcin, total alkaline phosphatase.

Results of the study. We analyzed 54 indicators that may affect the development of osteopenia in patients with JIA. Based on the results of the ROC analysis, diagnostically significant clinical, anamnestic and laboratory predictors of osteopenia were identified. The optimal threshold values of serum biomarkers to increase the diagnostic value and specificity of tests in children with JIA were determined, namely 25(OH) vitamin D ≤ 27.5 ng/ml, bone alkaline phosphatase > 83.4 μ g/ml, osteoresorption marker β -Cross Laps > 1.7 ng/ml, osteocalcin



≤8.7 ng/ml. The highest prognostic characteristics were found for bone alkaline phosphatase (PC=+10.9; I=4.31).

Conclusions. The established threshold values for modern bone mineral metabolism markers in serum are informative and can be used for determining the risk and early diagnosis of osteopenic syndrome in children.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, osteopenic syndrome, densitometry, bone metabolism markers, osteocalcin, bone resorption marker β -Cross Laps, alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase, vitamin D, diagnosis, prediction, prognostic criteria, children.

Вступ

Відомо, що ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) супроводжується різним ступенем суглобового ураження, функціонального обмеження та зниженням якості життя пацієнтів [1,2]. Зміни кісткової тканини у хворих на ЮІА є невід'ємним компонентом артриту. Найчастішим проявом ураження кісткової тканини при артриті є періартикулярний остеопороз, що діагностується під час рентгенографічного дослідження ураженого суглоба та пов'язаний із наявністю хронічного запалення у прилеглий синовіальній оболонці, активністю прозапальних цитокінів, здатних пригнічувати кістковий метаболізм і стимулювати кісткову резорбцію, а також з обмеженням механічного навантаження на суглоб через біль і набряк [3]. Крім того, персистуюче запалення, постійна надлишкова продукція цитокінів, порушення процесів гідроксилування вітаміну Д, побічні ефекти лікарських препаратів у поєднанні зі зниженням рухливості хворих призводять до системних порушень кісткового метаболізму, що проходить у декілька етапів: від доклінічної остеопенії через значне зниження мінеральної щільності кісток (МЩК) до розвитку остеопорозу (ОП) із його типовими клінічними проявами. За останні два десятиліття клінічні дослідження в галузі остеοімунології демонструють взаємний зв'язок між імунною системою та кістковим метаболізмом на тлі хронічного запалення [4].

Пацієнти з ЮІА можуть зберігати порушення мінералізації у дорослому житті при збереженні активності захворювання [5], ризик патологічних переломів із віком підвищується [6]. Виявлення групи пацієнтів, які мають схильність до розвитку порушень мінералізації скелета, являє собою важливе завдання для наукових досліджень, оскільки дозволяє скоригувати терапевтичні програми та проводити профілактику ускладнень. Створення зручних прогностичних моделей для визначення ризику розвитку остеопенії та ОП у дітей з ЮІА дозволить персоніфіковано підходити до відбору групи хворих, що

потребують проведення рентгенологічної денситометрії, враховуючи вікові обмеження та нераціональність рутинного використання цього дослідження в дитячому віці.

Клінічні та лабораторно-інструментальні предиктори високого ризику остеопенічного синдрому та ОП у хворих на ЮІА на сьогодні активно вивчаються [7,8], але практична педіатрія потребує пошуку ще більш чутливих і високоінформативних сучасних біохімічних маркерів, що характеризують швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини, саме для ранньої діагностики остеопенічних порушень у дитячому віці. Маркери кісткового метаболізму (МКМ) у дорослих пропонуються як незалежні предиктори зниження щільності кісткової тканини та ризику розвитку переломів. Вони також використовуються для вибору методів лікування остеопорозу та для моніторингу ефективності антирезорбтивної терапії [9,10]. Серед найбільш інформативних виділяють маркер остеорезорбції β -Cross Laps [11,12], остеокальцин, як маркер остеосинтезу [13], та кістковий ізофермент лужної фосфатази (ЛФ) – остеазу [14]. Саме кістковий ізофермент ЛФ синтезується і вивільняється остеобластами в процесі формування кісток, тому для диференціювання походження ЛФ рекомендується проводити визначення активності остеазу. Крім того, доведено, що нормальна загальна активність ЛФ не виключає наявності аномального ізоферментного паттерну, особливо у дітей. Розділення ЛФ на ізоферменти додає значну цінність простому аналізу загальної активності ЛФ [15,16]. Широке застосування у дітей МКМ для прогнозування остеопенічного синдрому та ОП на сьогодні обмежено доступністю нормативних та аналітичних даних.

Мета дослідження

Встановити діагностичну та прогностичну роль сучасних маркерів кісткового метаболізму в визначенні ризику розвитку остеопенічного синдрому серед дітей, хворих на ЮІА.



Результати досліджень є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ на тему: «Удосконалення діагностики та профілактики ураження кістково-м'язової системи у дітей з найбільш поширеними хронічними захворюваннями», № держреєстрації 0121U114363.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети проаналізовано результати клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних 50 дітей з ЮІА (середній вік – 13,0 [11,0; 16,0] року), які знаходились на лікуванні в педіатричному відділенні спеціалізованої медичної допомоги дитячої лікарні м. Дніпро. Серед обстежених дітей було 18 хлопчиків (36,0 %) та 32 дівчинки (64,0 %). Середній вік хлопчиків склав – 13,0 [8,0; 16,0] року, дівчаток – 13,0 [11,0; 16,0] року.

Критеріями включення в дослідження були: діти віком до 18 років із підтвердженням діагнозом ЮІА, а також інформована згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні.

Усім обстеженим дітям було проведено повне загальноклінічне дослідження, що включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, а також фізикальне обстеження. Для оцінки активності захворювання використовували відому шкалу JADAS-27. Лабораторні методи дослідження, окрім загальноклінічних, включали визначення в сироватці крові концентрації 25 гідроксिवітаміну Д (25(OH) Д), паратгормону, остеазі, маркеру кісткової резорбції β -Cross Laps, остеокальцину методом імуноферментного аналізу, рівня загальної лужної фосфатази (ЛФ) колориметричним методом. Інструментальні методи включали рентгенологічне та ультразвукове дослідження суглобів, а також оцінку мінеральної щільності кісток (МЩК) за допомогою ультразвукового денситометра Sunlight Omnisense 9000. За результатами ультразвукової денситометрії проведено розподіл пацієнтів на дві підгрупи: пацієнти з ОС (n=21) та без ОС (n=29).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою пакету прикладних програм «STATISTICA 6.1» (серійний номер – AGAR909E415822FA). Результати прийнято статистично значущими при значеннях $p < 0,05$. На підставі проведеного кореляційного аналізу визначено перелік потенційних предикторів розвитку остеопе-

нії у дітей, хворих на ЮІА. ROC-аналіз проводився для оцінки прогностичної значимості кожного предиктора і вибору оптимальних порогових значень для його рівнів (точка відсікання). Багатофакторний підхід до оцінки ймовірності розвитку остеопенії у дітей з ЮІА враховував сукупну дію кількох факторів. З цією метою спочатку для кожного предиктора (за умови досягнення порогового рівня) обчислено прогностичний коефіцієнт (ПК) за методикою Вальда, заснованою на формулі Байєса, та міри інформативності Кульбака (I).

Дослідження проводилося з дозволу локальної Комісії з питань біомедичної етики відповідно до основоположних морально-етичних принципів, вимог дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, що забезпечуються такими нормативними документами: Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, Якісною клінічною практикою (GCP), Загальною декларацією про біоетику і права людини ЮНЕСКО, Конституцією України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основами законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1).

Результати досліджень

Проаналізовано 54 показники, що за результатами інших досліджень можуть впливати на розвиток остеопенії у хворих на ЮІА. На підставі проведеного кореляційного аналізу були виділені найбільш вагомими предиктори формування остеопенії, що надалі увійшли до прогностичної шкали. Серед них найбільш високий кореляційний зв'язок з ОС мали рівень 25 (OH)Д у сироватці крові ($r = -0,53$, $p < 0,001$), рівень кістково-лужної фосфатази ($r = 0,62$, $p < 0,001$), рівень маркеру остеорезорбції β -Cross Laps ($r = 0,51$, $p < 0,001$) та рівень остеокальцину ($r = -0,33$, $p = 0,002$). Нами не встановлено достовірного кореляційного зв'язку між даними денситометрії та такими показниками, як вік дебюту захворювання, стаж захворювання, ANA – позитивність. Активність загальної лужної фосфатази в сироватці крові також не корелювала з рівнем МЩК пацієнтів з ЮІА, що ще раз підтвердило факт низької специфічності даного діагностичного тесту, який так часто використовується в практичній медицині для діагностики ОС та ОП [15].

На підставі результатів проведеного ROC-аналізу (табл. 1) діагностично значущими

клініко-анамнестичними предикторами остеопенії у хворих на ЮІА виявилися: вік дитини старше 16 років, ураження більше двох суглобів у дебюті захворювання, наявність хоча б одного активного суглоба на момент обстеження, біль у кістках, оцінка активності захворювання за шкалою Jadas-27 більше 2,7 бала. Серед лабораторних даних діагностично значущими були: рівень 25 (ОН)Д \leq 27,5 нг/мл (чутливість 85,7%, специфічність 65,5%, діа-

гностична ефективність тесту 74,4%), рівень кістково-лужної фосфатази >83,4 мкг/мл (чутливість 85,7%, специфічність 93,1%, діагностична ефективність тесту 90,0%), рівень маркера остеорезорбції β -Cross Laps >1,7 нг/мл (чутливість 61,9%, специфічність 89,7%, діагностична ефективність тесту 78,0%), рівень остеокальцину \leq 8,7 нг/мл (чутливість 66,7%, специфічність 75,9%, діагностична ефективність тесту 72,0%).

Таблиця 1

Показники ROC-аналізу для вибору предикторів розвитку остеопенії у дітей з ЮІА

Показник	ROC-аналіз				
	AUC (95% CI)	Точка відсікання	Індекс Йодена	Se/ Sp/ De (%)	p
Вік дитини, роки	0,65 (0,502-0,780)	>16	0,230	33,3/ 89,7/ 66,0	0,060
Відхилення зросту \geq 1,3 сигми	0,622 (0,473-0,755)	так	0,243	38,1/ 86,2/ 66,0	0,055
Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	0,685 (0,538-0,809)	>2	0,417	76,2/ 65,5/ 70,0	0,019
Кількість активних суглобів	0,709 (0,564-0,829)	>0	0,383	76,2/ 62,1/ 68,0	0,004
Біль у кістках	0,791 (0,652-0,893)	є	0,581	85,7/ 72,4/ 78,0	<0,001
Шкала Jadas-27	0,722 (0,577-0,839)	>2,7	0,374	85,7/ 51,7/ 66,0	0,002
Шкала СНАQ	0,753 (0,611-0,864)	>0,68	0,503	57,1/ 93,1/ 78,0	<0,001
25 (ОН) Д, нг/мл	0,809 (0,673-0,906)	\leq 27,5	0,512	85,7/ 65,5/ 74,0	<0,001
Кістково-лужна фосфатаза, мкг/мл	0,864 (0,737-0,944)	>83,4	0,788	85,7/ 93,1/ 90,0	<0,001
Маркер остеорезорбції, нг/мл	0,796 (0,658-0,896)	>1,7	0,516	61,9/ 89,7/ 78,0	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	0,752 (0,610-0,863)	\leq 8,7	0,425	66,7/ 75,9/ 72,0	<0,001
Імунобіологічна терапія	0,641 (0,493-0,772)	ні	0,282	52,4/ 75,9/ 66,0	0,041
Монотерапія метотрексатом	0,641 (0,493-0,772)	так	0,282	52,4/ 75,9/ 66,0	0,041
Доза метотрексату, мг на добу	0,672 (0,525-0,798)	>15	0,335	71,4/ 62,1/ 66,0	0,016

Примітки: AUC (95% CI) – площа під ROC-кривою з 95% довірчим інтервалом; Se/ Sp/ De – чутливість / специфічність / діагностична ефективність тесту.

За допомогою ROC-аналізу було проведено оцінку прогностичної значимості кожного предиктора і визначено оптимальні діагнос-

тичні порогові значення (точка відсікання), що наглядно продемонстровано на прикладі МКМ (рис. 1).

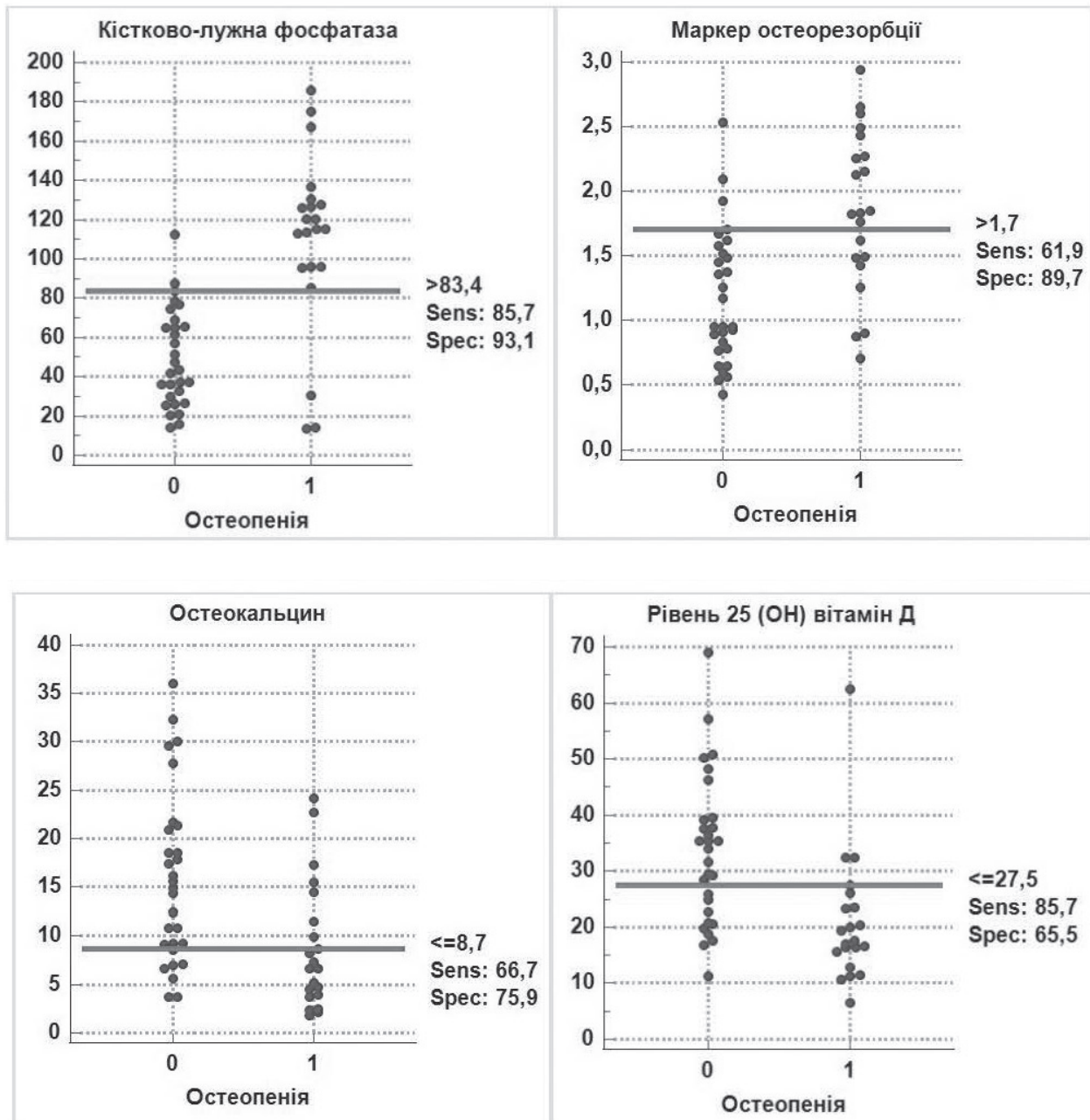


Рис. 1. Рівні МКМ у сироватці крові у дітей без (0) та з (1) остеопенією (оптимальні діагностичні порогові значення позначено горизонтальною лінією).

Розрахування прогностичних коефіцієнтів (ПК) для клінічних і лабораторних показників дозволило також виділити найбільш інформативні, що можуть бути віднесеними до факторів ризику зниження мінеральної щільності кісток серед дітей з ЮІА. Серед клінічних даних це вік дитини старше 16 років

(ПК=+5,1, I=0,58), відхилення зросту $\geq +1,3$ сигми (ПК=+4,4, I=0,54), уражених суглобів у дебюті захворювання більше 2 (ПК=+3,4, I=0,72), біль у кістках (ПК=+4,9, I=1,43). Прогностичні характеристики рівнів усіх МКМ, що вивчалися, були також інформативними (табл. 2).

Таблиця 2

Прогностичні коефіцієнти та інформативність МКМ як предиктори ризику остеопенії у дітей з ЮІА

Показник	Критерій	ПК	Інформативність за Кульбаком (I)	
			критерію	загальна
1 Кістково-лужна фосфатаза, мкг/мл	≤83,4	-8,1	3,21	7,52
	>83,4	+10,9	4,31	
2 Остеокальцин, нг/мл	>8,7	-3,6	0,76	1,70
	≤8,7	+4,4	0,94	
3 Маркер остеорезорбції β-Cross Laps, нг/мл	≤1,7	-3,7	0,96	2,96
	>1,7	+7,8	2,0	
4 25 (ОН) вітамін Д, нг/мл	>27,5	-6,6	1,69	2,71
	≤27,5	+4,0	1,01	

Найвище значення ПК було встановлено у кістково-лужної фосфатази (при рівні в сироватці крові >83,4 мкг/мл, ПК=+10,9, I=4,31), що дозволяє використовувати цей показник як незалежний діагностичний критерій остеопенії у дітей з ЮІА. Другим за рівнем ПК серед МКМ був маркер остеорезорбції β-Cross Laps (при рівні в сироватці крові >1,7 нг/мл, ПК=+7,8, I=2,0).

Висновки

Встановлені порогові значення для сучасних маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові у дітей з ЮІА, зокрема рівень маркеру остеорезорбції β-Cross Laps вище 1,7

нг/мл та рівень остеокальцину менш ніж 8,7 нг/мл, мають високу інформативність і специфічність, можуть використовуватися для визначення ризику остеопенічного синдрому в педіатричній практиці. Рівень кістково-лужної фосфатази в сироватці крові >83,4 мкг/мл має найвищі прогностичні характеристики (ПК=+10,9, I=4,31), що дозволяє використовувати цей показник як незалежний діагностичний критерій остеопенічного синдрому у дітей з ЮІА. Отримані результати відкривають перспективи щодо розробки і впровадження в подальшому в практику розширених прогностичних моделей для розрахунку сумарного рівня ризику остеопенії.

REFERENCES

1. Shevchenko NS, Bogmat LF, Khadzhinova YV. Bone condition in children with juvenile idiopathic arthritis. *Mod Pediatr Ukr.* 2021;1(113):45-52. doi:10.15574/sp.2021.113.45.
2. Marushko TV, Golubovska, YuYe. Peculiarities of physical development and the state of the musculoskeletal system in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Collection of scientific works of employees of Shupyk National Healthcare University of Ukraine.* 2018;30:282-296. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2018_30_29.
3. Fedortsiv OY, Yarema NM. Diagnostics of the bone tissue osteopenic changes their correction by calcimine in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2009; 2: 6-8. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2009.2.9683>.
4. Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2019 Apr 3;10:679. doi: 10.3389/fimmu.2019.00679. PMID: 31001277; PMCID: PMC6456657.
5. Povorozniuk V, Amosova K, Jus M. Age characteristics of bone mineral density in young women with juvenile idiopathic arthritis. *Ukraine Rheumatol. journal.* 2017;3(69):22-26.
6. Makoviichuk OA. Markers associated with the development of osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Child's health.* 2024;19(3):152-155. doi:10.22141/2224-0551.19.3.2024.1694.
7. Marushko TV, Holubovska YuYe. Is it possible to predict the development of osteopenia in patients with juvenile idiopathic arthritis? *Child's Health.* 2019; 14(7), 397-402. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184618.



8. Izyumets OI, Layko LI, Roizman AF, Murashko TV, Goncharuk OS. Arrangements of osteopenia detection among children and adolescents. *Modern pediatrics*. 2016; 5(77):30-32. doi:10.15574/SP.2016.77.30.
9. Răduț R. Bone Markers in Arthropathies. *Acta Clin Croat*. 2019;58. doi:10.20471/acc.2019.58.04.19.
10. Zhang Y, Huang X, Li C, et al. Broad application prospects of bone turnover markers in pediatrics. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(9):e24656. doi:10.1002/jcla.24656.
11. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017;63(2):464-474. doi:10.1373/clinchem.2016.259085.
12. Simeonova T, Stefanova K, Yordanova-Laleva P, Ruseva B, Dimitrova A. Bone resorption marker beta-crosslaps for early monitoring of osteoporosis treatment with denosumab. *J IMAB Annu Proceeding (Sci Pap)*. 2022;28(4):4731-4734. doi:10.5272/jimab.2022284.4731.
13. Peichl P, Griesmacherb A, Marteau R, et al. Serum crosslaps in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clin Biochem*. 2001;34(2):131-139. doi:10.1016/s0009-9120(01)00193-x.
14. Tripathi T, Gupta P, Sharma J, Rai P, Gupta VK, Singh N. Bone-specific alkaline phosphatase - a potential biomarker for skeletal growth assessment. *J Orthod*. 2018;45(1):4-10. doi:10.1080/14653125.2017.1416571.
15. Tripathi T, Gupta P, Rai P, et al. Longitudinal evaluation of the association between Insulin-like growth factor-1, Bone specific alkaline phosphatase and changes in mandibular length. *Sci Rep*. 2019;9(1):11582. Published 2019 Aug 9. doi:10.1038/s41598-019-48067-7.
16. Ilchenko S, Makoviichuk O, Fialkovska A. Informativeness and specificity of serum ostease level in the diagnosis of osteopenic syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis. *East Ukr Med J*. 2024;12(4): 818-826. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\): 818-826](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4): 818-826).

Отримано 12.02.2025 р.