



## Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит?

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(7):397-402. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184618

**Резюме. Актуальність.** Ураження кістково-м'язової системи — ключовий прояв ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА). Одним з ускладнень хвороби є розвиток остеопенії. Важливе доповнення до визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) — оцінка біохімічних маркерів, таких як остеокальцин (ОК) та 25-гідроксिवітамін D (25(ОН)D). **Мета дослідження:** оцінити дані денситометрії, рівні остеокальцину, 25(ОН)D сироватки крові у хворих на ЮІА залежно від отримуваної терапії для визначення показників зміни метаболізму кісткової тканини з метою запобігання розвитку остеопенічного синдрому або його лікування. **Матеріали та методи.** Оцінено значення МЩКТ, рівні остеокальцину, 25(ОН)D сироватки крові у 134 хворих на ЮІА. Дані оброблені із застосуванням хі-квадрату Пірсона, t-критерію Стьюдента та рангового кореляційного аналізу. **Результати.** У 38 % хворих на ЮІА наявний вторинний остеопенічний синдром, а у 68 % — порушення забезпеченості вітаміном D. У пацієнтів, які в комплексному лікуванні отримують імунобіологічні препарати, спостерігаються вірогідно вищі показники МЩКТ та ОК ( $p < 0,001$ ). Між рівнем остеокальцину та показником запальної активності за шкалою sJADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score для 27 суглобів) існує помірна негативна кореляційна залежність, що свідчить про взаємозв'язок між процесами запальної активності та ремоделювання кісткової тканини. При визначенні показників сироваткового ОК в межах 19,4–36,9 нг/мл з чутливістю 86 % та специфічністю 87,8 % виявляється МЩКТ, що відповідає хронологічному віку за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. **Висновки.** У процесі спостереження та моніторингу лікування хворих на ЮІА необхідно контролювати МЩКТ, рівні остеокальцину та 25(ОН)D для визначення алгоритму своєчасної корекції.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит; мінеральна щільність кісткової тканини; остеокальцин; 25-гідроксिवітамін D

### Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — збірне поняття, яке об'єднує різні форми артритів невідомої етіології, що розвиваються у дітей до 16 років, з тривалістю понад шість тижнів (ILAR, 2001). Цей термін у даний час широко використовується замість попередніх «ювенільний ревматоїдний артрит» (ЮРА) чи «ювенільний хронічний артрит», що застосовувалися у Сполучених Штатах Америки та Європі відповідно. Однак в Україні й надалі вживають термін «ювенільний ревматоїдний артрит», а в медичній документації для статистичних підрахунків хворих на ЮРА за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) використовується шифр M08.0.

ЮІА відноситься до групи соціально значущих захворювань дитячого віку, що пов'язано зі значним поширенням хвороби, хронічним перебігом процесу та ранньою інвалідизацією пацієнтів [1].

Ключовим проявом перебігу ЮІА є ураження кістково-м'язової системи, ступінь та поширеність ураження якої свідчить про тяжкість перебігу хвороби та адекватність її менеджменту.

Одним із ускладнень хвороби є розвиток остеопенії з можливим формуванням остеопорозу (ОП), що може призводити до втрати працездатності в дорослому віці, особливо через переломи чи ризик їх виникнення. Остеопороз — це процес метаболічних змін кісткової тканини, при якому спостерігається зменшення її

щільності (маси кісткової тканини в одиниці її обсягу) і супроводжується порушенням її структури [2].

При ЮІА остеопороз поділяють на періартикулярний (переважно в епіфізах) та генералізований (у всіх ділянках скелета). Періартикулярний ОП є ранньою рентгенологічною ознакою ЮІА та предиктором кісткової деструкції, у той час як генералізований ОП є індикатором, що відображає хронізацію та інтенсивність процесів системного запалення.

Запальний процес при ЮІА характеризується тривалим перебігом із періодами загострення та ремісій. На фоні активного запального процесу відбувається зменшення активності остеобластів, у результаті чого не спостерігається кількісного та якісного оновлення органічного матриксу кісткової тканини. В основі патогенетичного механізму розвитку хронічного запалення при ЮІА лежить каскад біохімічних та імунологічних процесів, що регулюються певними гуморальними медіаторами. Так, відомо, що деяким прозапальним цитокінам (інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ )) властиво активувати остеокласти, стимулюючи процеси резорбції та призводячи до пригнічення формування нової кісткової тканини і, як наслідок, демінералізації кісток. У той час інші, у своїй більшості протизапальні, цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, інтерферон гамма (IFN- $\gamma$ )) пригнічують резорбцію кістки [3, 4].

Досить вивченим процесом при ЮІА є розвиток остеопенічного синдрому в результаті впливу глюкокортикоїдів (ГК) на мінералізацію кісткової тканини у даної категорії хворих. Однією з причин розвитку остеопорозу, індукованого ГК, є уповільнення всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракту хворих, посилення синтезу паратиреоїдного гормону, в результаті чого посилюється демінералізація кісткової тканини, а також пряме пригнічення глюкокортикоїдами остеобластів. У сучасних рекомендаціях щодо лікування ювенільного артриту системне використання глюкокортикоїдів дуже обмежене та нетривале, тому що навіть невеликі дози ГК пригнічують функцію остеобластів, перешкоджаючи синтезу колагену І типу та, як наслідок, сприяють порушенню утворення органічного матриксу кісткової тканини [5]. Окрім того, ГК підвищують експресію колагенази-3, посилюючи недостатність остеїду (кісткова тканина на стадії формування, без мінералізації матриксу) [6].

Після початку використання для лікування ювенільного артриту генно-інженерних біологічних препаратів, що вибірково впливають саме на цитокіновий каскад запальної реакції (блокада дії ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ ), суттєво покращився контроль над перебігом хвороби, особливо при резистентних до стандартної базисної терапії формах захворювання. Останнє пов'язане частково із можливістю зменшити частоту і тривалість застосування глюкокортикоїдів, а подекуди і зовсім уникнути їх призначення [7].

Основна характеристика міцності кісткової тканини — маса кістки, еквівалентом якої є її мінеральна щільність. У наш час розроблена велика кількість методів, що дозволяють з високим ступенем точності

вимірювати мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), але питання про пріоритетність будь-якого методу не вирішене. Золотим стандартом для визначення МЩКТ є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (dual-energy X-ray absorptiometry — DXA). У дітей оцінка результатів даного дослідження проводиться за значенням відносної величини Z-Score (Age Matched), яка показує кількість стандартних відхилень від середнього показника вікової норми, враховуючи стать, зріст, масу тіла, етнічну приналежність. Якщо при аналізі отриманих результатів Z-Score  $\leq -2$  SD, необхідно застосовувати термін «низька МЩКТ для даного хронологічного віку» [8], а у клінічній практиці встановлюється діагноз «остеопенічний синдром», що при ЮІА має вторинний характер.

Хоча рентгенівська денситометрія є найбільш чутливим методом виявлення змін щільності кісткової тканини, проте в дитячому віці вона непридатна для контролю стану метаболізму кісткової тканини в динаміці та має вікові обмеження (дозволене застосування з 5-річного віку). Тому важливим доповненням до DXA у дітей з ЮІА є оцінка біохімічних маркерів, що характеризують швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини.

Лабораторними методами, що можуть бути використаними для підтвердження остеопенії, є концентрація кальцію, фосфору, лужної фосфатази в сироватці крові та рівень оксипроліну в сечі, рівень забезпеченості вітаміном D (BD) організму. Та у дітей ці показники довгий час залишаються в межах нормальних значень, внаслідок цього непридатні для ранньої діагностики остеопенічних порушень [9].

Більш точним маркером остеосинтезу вважається остеокальцин (ОК). ОК (Osteocalcin, GLA protein) — вітамін-К-залежний, неколагеновий білок, що синтезується остеобластами та переважно міститься в міжклітинній речовині (матрикси), де зв'язує кальцій з гідроксіапатитами, таким чином забезпечуючи мінералізацію кісткової тканини. Остеокальцин складається з 49 амінокислот та має молекулярну масу 5700 Да [10, 11]. Певна кількість цього протеїну вивільнюється з матриксу (близько 10 %), виходячи в кров'яне русло та покидаючи організм через нирки. Референтні значення ОК знаходяться в межах від 2 до 22 нг/мл. При більшості станів, що характеризуються станом резорбції та синтезу кісткової тканини, остеокальцин може вважатися адекватним маркером активності ремоделювання кісток, а в тих ситуаціях, коли резорбція і синтез кісткової тканини роз'єднані — специфічним маркером утворення кісткової маси.

Дані вивчених досліджень щодо рівня ОК у хворих на ЮІА суперечливі. Так, у роботі М. Каладзе та О. Сарчук [12] показано, що у хворих на ЮРА значення рівня сироваткового ОК вірогідно ( $p < 0,001$ ) нижче, ніж показники здорових дітей ( $74,08 \pm 1,73$  нг/мл і  $97,15 \pm 2,89$  нг/мл відповідно). Схожі дані й у роботі U. Rakhimgaziyev [13]: при системній формі хвороби показники ОК вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчі, ніж при суглобовій формі ( $58,88 \pm 3,76$  нг/мл та  $74,34 \pm 1,24$  нг/мл

відповідно). Автори роблять висновок, що у пацієнтів з ЮРА знижена функція остеосинтезу. Разом із тим в інших роботах рівні ОК  $6,06 \pm 5,34$  нг/мл та  $8,9 \pm 7,0$  нг/мл [14, 15], що значно нижче, ніж наведені вище дані. У всіх дослідженнях число дітей не перевищувало 70, не було проведено співставлення даних з показниками рентгенівської денситометрії.

Окрім того, кальцій-фосфорний обмін, що забезпечує нормальну ремоделізацію кісткової тканини, знаходиться під регуляторним впливом багатокомпонентної гормональної системи, важливою ланкою якої є вітамін D і його активна форма кальцитріол. Під дією кальцитріолу в кістковій тканині йдуть два взаємопов'язані процеси: остеокласти здійснюють резорбцію кістки, забезпечуючи підвищення сироваткового рівня кальцію і фосфору з подальшим утворенням гідроксипатиту. В той же час за допомогою активації остеобластів кальцитріол підсилює синтез остеокальцину, остеопонтину, колагену, які є необхідними для мінералізації і функціонування новостворених кісток. Сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D, кальцидіолу) є найкращим індикатором концентрації вітаміну D в сироватці крові, тому що має період напіввиведення з кровотоку 2–3 тижні, відображає як утворення VD у шкірі, так і надходження його ззовні [16].

Виходячи з вищезначеного, метою нашого дослідження стало оцінити дані денситометрії, рівні остеокальцину, 25(OH)D у хворих на ЮІА залежно від виду отримуваної терапії для визначення показників зміни метаболізму кісткової тканини з метою запобігання розвитку остеопенічного синдрому або його лікування.

## Матеріали та методи

Було обстежено 134 хворих на ЮРА (84 дівчинки і 50 хлопчиків) віком від 5 до 17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні КМДКЛ № 1 чи на амбулаторному прийомі у ревматолога консультативної поліклініки КМДКЛ № 1

з жовтня 2017 по червень 2019 року. Усі діти розподілені на 2 групи залежно від виду терапії, що проводиться, а саме: I група — хворі, які отримують стандартну базисну протиревматичну терапію (СБПРТ) (метотрексат) ( $n = 64$ ), II група — хворі, в комплексне лікування яких були включені імунобіологічні препарати (ІБП) ( $n = 70$ ), а саме тоцилізумаб (24), адалімумаб (44) й етанерцепт (2). На момент дослідження 32 дитини II групи отримували виключно ІБП, 32 — знаходилися в стадії неактивної хвороби (28 — медикаментозної ремісії), на противагу 8 з I групи.

Клінічна характеристика хворих на ЮІА наведена в табл. 1.

Таким чином, як індекс функціональної недостатності за опитувальником CHAQ, так і показники активності хвороби за sJADAS-27 на момент огляду вірогідно нижчі у пацієнтів II групи, що свідчить про кращий менеджмент хвороби при використанні імунобіологічних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЮІА.

Усім пацієнтам проведено рентгенівську денситометрію, визначено вміст у сироватці крові остеокальцину та кальцидіолу. Кількісні та якісні дані оброблені загальноновизнаними статистичними методами з використанням пакета Microsoft Excel 2010 та програми Statistica 10.0. Порівняння отриманих результатів проведено з використанням як параметричних методів (t-критерій Стьюдента), так і непараметричних (хі-квадрат Пірсона) залежно від нормальності їх розподілення.

## Результати та обговорення

Під час дослідження у 51 дитини (38 %) з обох груп за даними рентгенівської денситометрії була виявлена низька МШКТ для даного хронологічного віку. У жодної дитини переломів великих трубчастих кісток в анамнезі не було. Дані, отримані при аналізі структурно-морфологічного стану кісткової тканини дітей з ЮІА при використанні різних комплексів лікування, відображені в табл. 2.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ЮІА

Клінічна характеристика хворих на ЮІА	Групи та їх показники	
	I	II
Кількість хворих, n (%)	64 (48)	70 (52)
Середнє значення віку, роки	$11,1 \pm 0,4$	$11,5 \pm 0,4$
Середнє значення віку дебюту хвороби, роки	$6,7 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,5$
Середнє значення тривалості захворювання, роки	$4,4 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4$
Кількість хворих, які приймали ГК в анамнезі та на момент дослідження, n (%)	16 (25) 7 (11)	55 (79) 9 (13)
Середнє значення ІФН за CHAQ*	$0,46 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,05^{\#}$
Середнє значення показника активності sJADAS-27 на момент огляду**	$4,0 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,2^{\#\#}$
Середнє значення тривалості прийому базисної терапії, роки	СБПРТ $3,6 \pm 0,3$	СБПРТ $3,6 \pm 0,3$ ІБП $2,3 \pm 0,2$

Примітки: \* — індекс функціональної недостатності за опитувальником Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ); \*\* — показник активності ЮІА за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів; # —  $p < 0,01$  — вірогідність різниці між показниками I та II групи; ## —  $p < 0,001$  — вірогідність різниці між показниками I та II групи.

Було виявлено вірогідно значиму різницю у показниках МЩКТ залежно від виду отримуваної терапії ( $\chi^2 = 20,28$ ;  $p < 0,001$ ) із застосуванням хі-квадрат Пірсона, а саме: діти, які отримують ІБП, демонструють вірогідно вищі показники МЩКТ, що збігається з даними, отриманими нами в попередній роботі на меншій кількості осіб, які брали участь у дослідженні [17].

Оцінка показників 25(OH)D здійснювалася за такими значеннями:

— достатній рівень BD — 25-гідроксивітамін D  $\geq 30$  нг/мл;

— недостатність BD (HBD) — 25-гідроксивітамін D 20–29 нг/мл;

— дефіцит BD (ДВД) — 25-гідроксивітамін D  $< 20$  нг/мл.

У табл. 3 відображені дані рівнів 25(OH)D сироватки крові.

У 91 дитини (68 %) було виявлено порушення забезпеченості BD, що переважно проявлялося HBD, а у 22 дітей (16 %) виявлено ДВД.

У значеннях BD досліджуваних груп вірогідної різниці не спостерігається ( $p > 0,05$ ).

У табл. 4 наведені дані рівнів остеокальцину сироватки крові обох груп, що відображає функцію остеосинтезу кісткової тканини в обстежених дітей.

У хворих на ЮІА, які в комплексному лікуванні отримують ІБП, значення рівня сироваткового ОК вірогідно вищі ( $p < 0,001$ ) показників дітей на стандартній базисній терапії, що свідчить про вищий рівень остеосинтезу у даній категорії пацієнтів.

Дані кореляційного аналізу наведені у табл. 5.

Проведений кореляційний аналіз виявив помірний негативний взаємозв'язок ( $r$ -Pearson =  $-0,38$ ) між показником запальної активності cJADAS-27 та рівнем остеокальцину, тобто чим вищий ступінь запалення,

**Таблиця 2. Показники денситометрії хворих на ЮІА при використанні різних комплексів лікування**

Група	Кількість дітей з показниками денситометрії $\leq -2$ за Z-Score у проксимальному відділі стегнової кістки (Total Hip) та поперековому відділі хребта (L1–L4), абс. (%)	Середнє значення за Z-Score по групах	
		Total Hip	L1–L4
I (n = 64)	37 (61,7)	$-1,8 \pm 0,1$	$-1,8 \pm 0,1$
II (n = 70)	14 (20)	$-0,9 \pm 0,1^*$	$-0,8 \pm 0,1^*$

Примітка: \* —  $p < 0,001$  — вірогідність різниці між показниками I та II групи.

**Таблиця 3. Характеристика показників сироваткового 25-гідроксивітаміну D хворих на ЮІА залежно від терапії**

Група	Кількість дітей з відхиленнями у показниках вітаміну D				Середнє значення 25(OH)D сироваткового, нг/мл
	Кількість дітей з відхиленням у показниках 25(OH)D ( $< 30$ нг/мл)	Показники вітаміну D з поділом за класифікацією			
		Абс. кількість, n	Достатній рівень BD	HBD	
I (n = 64)	49	15	38	11	$26,5 \pm 1,0$
II (n = 70)	42	28	31	11	$27,3 \pm 0,8$

**Таблиця 4. Характеристика показників сироваткового остеокальцину хворих на ЮІА залежно від терапії**

Група	Кількість дітей залежно від показників референтних значень ОК (норма 2–22 нг/мл), n (%)			Середнє значення ОК сироваткового, нг/мл
	Нижче референтних значень ( $< 2$ нг/мл)	У межах референтних значень (2–22 нг/мл)	Вище референтних значень ( $> 22$ нг/мл)	
I (n = 64)	0	36 (56)	28 (44)	$19,4 \pm 1,0$
II (n = 70)	0	19 (27)	51 (73)	$25,1 \pm 0,9^*$

Примітка: \* —  $p < 0,001$  — вірогідність різниці між показниками I та II групи.

**Таблиця 5. Значення коефіцієнта кореляції (r-Pearson) залежно від поєднання окремих показників у хворих на ЮІА**

Показник	25(OH)D, нмоль/л	Остеокальцин, нг/мл	Кальцій, ммоль/л	Показник cJADAS-27
25(OH)D, нмоль/л	–	0,08	0,01	$-0,13$
Остеокальцин, нг/мл	0,08	–	$-0,05$	$-0,38$
Кальцій, ммоль/л	0,01	$-0,05$	–	0
Показник cJADAS-27	$-0,13$	$-0,38$	0	–

Примітка: значимі показники виділені жирним шрифтом ( $p < 0,05$ ).

тим більше страждає процес ремоделізації кісткової тканини за рахунок порушення остеосинтезу, про що свідчить нижчий рівень ОК.

Під час аналізу результатів проведеної роботи було відмічено, що показники сироваткового ОК перевищують референтні значення лабораторій (2–22 нг/мл). Було вирішено визначити медіану (5-й; 95-й процентилю) для значень ОК хворих на ЮІА, в яких показники денситометрії знаходилися в межах норми, та встановити специфічність, чутливість цього значення. Медіана значень ОК пацієнтів з ЮІА, в яких МЩКТ відповідає хронологічному віку, дорівнює 26,9 [19,4; 36,9] нг/мл (таких дітей було 83 з 134).

Специфічність та чутливість розраховані за такими формулами:

Чутливість =  $P/(P + FN) \times 100 \%$ , де P — кількість позитивних результатів у групі пацієнтів, FN — кількість хибнонегативних результатів.

Специфічність =  $N/(N + FP) \times 100 \%$ , де N — кількість негативних результатів у групі пацієнтів, FP — кількість хибнопозитивних результатів.

При розрахунку чутливості було визначено, що серед 93 дітей зі значеннями ОК в межах 5-го та 95-го процентилів (19,4–36,9 нг/мл) 13 мають показники DXA за Z-Score  $\leq -2$  SD, а 80 — вище 2 SD. Виходячи з цього, чутливість цих значень ОК становить 86 %.

Щодо специфічності: серед 41 дитини, значення ОК яких не входять у діапазон 5-го та 95-го процентилів (нижче 19,4 чи вище 36,9 нг/мл), 36 хворих мали негативні результати DXA, а 5 — позитивні, у 3 з них показники ОК перевищували 95-й процентилю. Специфічність для розрахованих значень ОК становить 87,8 %.

Отже, при виявленні показників сироваткового остеокальцину в межах 19,4–36,9 нг/мл з чутливістю 86 % та специфічністю 87,8 % встановлюється МЩКТ, що відповідає хронологічному віку за результатами рентгенівської денситометрії.

## Висновки

1. У 38 % хворих на ЮІА спостерігається остеопенічний синдром, що потребує прищільного моніторингу та корекції.

2. Пацієнти, які в комплексному лікуванні отримують ІБП, мають вірогідно вищі значення МЩКТ та остеокальцину порівняно із показниками дітей на стандартній базисній терапії, що свідчить про вищий рівень остеосинтезу у даній категорії пацієнтів.

3. У 68 % хворих на ЮІА присутнє порушення забезпеченості вітаміном D, що потребує корекції шляхом призначення додаткових доз холекальциферолу.

4. Між рівнем остеокальцину та показником запальної активності за шкалою cJADAS-27 існує помірна негативна кореляційна залежність, що свідчить про взаємозв'язок між процесом запальної активності при ЮІА та процесом ремоделювання кісткової тканини.

5. При виявленні показників сироваткового остеокальцину в межах 19,4–36,9 нг/мл з чутливістю 86 % та специфічністю 87,8 % встановлюється МЩКТ, що

відповідає хронологічному віку за результатами рентгенівської денситометрії.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Rakhimgaziyev UG. Clinical features of the course and outcome of juvenile arthritis in children. *Mezhdunarodnyj Nauchnyj Institut "Educatio"*. 2015;10:23-25. (in Russian).
2. Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May;27(3):216-24. doi: 10.1097/BOR.0000000000000169.
3. Dionysiotis Y, editor. *Osteoporosis. Croatia; 2012*. 864 p.
4. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunol Lett*. 2008 Oct 30;120(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.imlet.2008.07.008.
5. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998 Jul 15;102(2):274-82. doi: 10.1172/JCI2799.
6. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:73-81. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04204.x.
7. Malattia C, Martini A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1318:65-70. doi: 10.1111/nyas.12436.
8. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol*. 2007 Jan;37(1):21-31. doi: 10.1007/s00247-006-0153-y.
9. Alehnovich LI. Characteristics of biochemical markers of bone metabolism. *Recept (special issue)*. 2009;17-25.
10. Marks V, Cantor T, Mesko D, Pullmann R, Nosalova G, authors. *Differential diagnosis by laboratory medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2002. 319-321 pp. doi: 10.1007/978-3-642-55600-5.
11. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
12. Kaladze NN, Sarchuk EV. Features of the structural and functional state of the musculoskeletal system in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(39):52-56. (in Russian).
13. Rakhimgaziyev UG. Peculiarities of mineral density of bone tissue in children with juvenile rheumatoid arthritis. *European Science Review*. 2015;(7-8):93-95.
14. Alkady Eman AM, Rashad S, Khedr TM, Mosad E, Abdel-Wahab N. Early predictors of increased bone resorption in juvenile idiopathic arthritis: OPG/RANKL ratio, as a key regulator of bone metabolism. *Egyptian Rheumatologist*. 2011 Oct;33(4):217-223. doi: 10.1016/j.ejr.2011.08.001.
15. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Smolevska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(2):297-302. doi: 10.18388/abp.2017\_2561.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
17. Marushko TV, Holubovska YuYe. Zabezpechenist vitaminom D ta mineralna shchilnist kistkovoї tkanyny u khvorykh na yuvenilnyi revmatoidnyi artryt. *Zdorov'e rebenka*. 2019;14(1):13-18. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157873. (in Ukrainian).

Отримано/Received 09.09.2019

Рецензовано/Revised 18.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2019 ■

**Information about authors**

T.V. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>  
 Yu.Ye. Holubovska, Post-graduate student at the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0199-1902>

**Information about funding**

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. The research funding institution is the MH of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Марушко Т.В., Голубовская Ю.Е.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Возможно ли предугадать остеопению у больных ювенильным идиопатическим артритом?**

**Резюме. Актуальность.** Поражение костно-мышечной системы — ключевое проявление ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Одним из осложнений болезни является развитие остеопении. Важное дополнение к определению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) — оценка биохимических маркеров, таких как остеокальцин (ОК) и 25-гидроксивитамин D (25(OH)D). **Цель исследования:** оценить данные денситометрии, уровни остеокальцина и 25(OH)D в сыворотке крови у больных ЮИА в зависимости от получаемой терапии для определения показателей изменения метаболизма костной ткани с целью предупреждения развития остеопенического синдрома или его лечения. **Материалы и методы.** Оценены значения МПКТ, уровни остеокальцина, 25(OH)D в сыворотке крови у 134 больных ЮИА. Данные обработаны с применением хи-квадрата Пирсона, t-критерия Стьюдента и рангового корреляционного анализа. **Результаты.** У 38 % больных ЮИА присутствует вторичный остеопенический синдром, а у 68 % — нарушение обеспеченности витамином D. У пациентов, которые в комплексном

лечении получают иммунобиологические препараты, наблюдаются достоверно более высокие показатели МПКТ и ОК ( $p < 0,001$ ). Между уровнем остеокальцина и показателем воспалительной активности по шкале sJADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score для 27 суставов) существует умеренная отрицательная корреляционная зависимость, которая свидетельствует о взаимосвязи между процессами воспалительной активности и ремоделирования костной ткани. При определении показателей сывороточного ОК в пределах 19,4–36,9 нг/мл с чувствительностью 86 % и специфичностью 87,8 % обнаруживается МПКТ, что соответствует хронологическому возрасту по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. **Выводы.** В процессе наблюдения и мониторинга лечения больных ЮИА необходимо контролировать МПКТ, уровни остеокальцина и 25(OH)D для определения алгоритма своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; минеральная плотность костной ткани; остеокальцин; 25-гидроксивитамин D

T.V. Marushko, Yu.Ye. Holubovska

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Is it possible to predict the development of osteopenia in patients with juvenile idiopathic arthritis?**

**Abstract. Background.** A musculoskeletal disorder is a key manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA). One of the disease complications is the development of osteopenia. An important addition to determining the bone mineral density (BMD) is the evaluation of biochemical markers such as osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Our purpose was to evaluate the densitometry data, the levels of serum osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in JIA patients, depending on the received treatment, in order to determine the indicators of bone metabolism disorders, so that the development of osteopenic syndrome could be prevented, or the treatment should be initiated. **Materials and methods.** BMD, the levels of osteocalcin and 25(OH)D in the blood serum were evaluated in 134 JIA patients. The calculations were processed using Pearson's Chi-square test, Student's *t*-test, and Spearman's rank correlation coefficient. **Results.** Secondary osteopenic syndrome was detected in 38 % of JIA patients, and the vitamin D deficiency — in 68 %.

Patients, who received biologic disease-modifying antirheumatic drugs in their regimen of treatment, had significantly higher BMD and osteocalcin levels ( $p < 0.001$ ). There is a moderate negative correlation between osteocalcin level and the inflammatory activity index according to the Juvenile Arthritis Disease Activity Score for 27 joints that indicates the presence of association between the processes of inflammatory activity development and bone remodeling. Considering the serum osteocalcin levels within 19.4–36.9 ng/ml with a sensitivity of 86 % and a specificity of 87.8 %, BMD could be determined that corresponds to the chronological age according to the results of dual-energy X-ray absorptiometry. **Conclusions.** It should be necessary to check the BMD status, the blood serum osteocalcin and 25(OH)D levels while observing a JIA patient to establish the algorithm of timely treatment correction.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; bone mineral density; osteocalcin; 25-hydroxyvitamin D