

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису**

МАКОВІЙЧУК ОЛЕКСІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.72-002-021.3-053.2:616.71-007.234-008.6-07-037(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ
ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ
ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ**

спеціальність – 228 «Педіатрія»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Олексій МАКОВІЙЧУК

Науковий керівник – Ільченко Світлана Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Маковійчук О. А. Діагностика та прогнозування розвитку остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (за спеціальністю 228 «Педіатрія»). Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностики та профілактики ураження кістково-м'язової системи у дітей з найбільш поширеними хронічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 0121U114363, термін виконання 01.2022– 11.2026 р.р.).

Дисертаційна робота присвячена питанням підвищення ефективності діагностики остеопенічного синдрому (ОС) у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) шляхом визначення ранніх інформативних прогностичних предикторів його розвитку на основі аналізу клініко-лабораторних та функціональних показників перебігу основного захворювання.

Для реалізації поставленої мети були виконані наступні завдання: вивчити клініко-анамнестичні характеристики ОС у дітей на тлі ЮІА та встановити його асоціації з особливостями перебігу захворювання; визначити взаємозв'язки між станом мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), рівнем 25 (ОН)Д в сироватці крові та активністю запалення у дітей з ЮІА; дослідити стан маркерів кісткового метаболізму (МКМ) (остеокальцину і β -CrossLaps) в сироватці крові, їх асоціації з іншими біохімічними показниками та визначити їх роль в ранній діагностиці ОС у дітей, хворих на ЮІА; визначити рівень сироваткової кістково-лужної фосфатази (остеази), її специфічність та інформативність у діагностиці ОС у дітей з ЮІА; оцінити прогностичну значимість клінічних та лабораторно-інструментальних показників з виділенням найбільш оптимальних

потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення остеопенії у пацієнтів з ЮІА.

Актуальність вирішення поставлених завдань обґрунтована тим, що ЮІА у дітей залишається однією із серйозних медико-соціальних світових проблем, що обумовлено зростанням його поширеності, хронічним перебігом патологічного процесу, високим ризиком ускладнень та ранньою інвалідизацією пацієнтів.

Хронічне запалення, гіперпродукція цитокінів, дефіцит вітаміну Д, побічні ефекти лікарських засобів та зниження рухової активності пацієнтів спричиняють системні порушення кісткового метаболізму. Цей процес відбувається поступово, проходячи через стадії від доклінічної остеопенії до розвитку остеопорузу (ОП) з характерними клінічними проявами. Донозологічна діагностика порушень остеогенезу в дитячому віці є шансом запобігання виникнення ОП, що призводить до погіршення якості життя та ймовірної інвалідизації у майбутньому. Клінічні та лабораторно-інструментальні предиктори високого ризику остеопенії та ОП у дітей з ЮІА активно досліджуються. Проте сучасна педіатрія потребує пошуку ще більш чутливих і високо інформативних біохімічних маркерів, що відображають швидкість і характер процесів кісткового метаболізму, з метою ранньої діагностики остеопенічних порушень у дитячому віці.

Для досягнення мети на першому етапі дослідження всім дітям було проведено ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту та тривалості ЮІА, клінічних особливостей перебігу захворювання та застосованого лікування. На другому етапі роботи проведено аналіз результатів лабораторно-інструментальних досліджень (у т. ч. ультразвукової денситометрії, визначення вмісту МКМ в сироватці крові) пацієнтів та розподіл їх на основі визначеної МЩКТ на дві підгрупи: діти з ОС (n=61) та без ОС (n=86). Третій етап роботи включав математично-статистичний аналіз з визначенням

інформативності й специфічності окремих показників з наступною розробкою прогностичної моделі ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА.

За результатами ультразвукової денситометрії у 61 хворого (41,5 %) на ЮІА був діагностований ОС, в структурі якого переважали пацієнти з II (34,4 % випадків) та III (29,5 % випадків) ступенем остеопенії. Встановлено, що у 16,3 % хворих Z-індекс був нижче -2,5, що за даними ВООЗ відповідає критеріям остеопорозу.

У дітей з ОС, порівняно з хворими без ОС, достовірно частіше реєструвалися скарги на біль у кістках (85,7 % проти 27,6 % випадків, $p < 0,05$), біль у спині (28,6 % проти 6,9 % випадків, $p < 0,05$) та ознаки сколіозу (23,8 % проти 10,3 % випадків, $p < 0,05$). У жодного з обстежених хворих, як з ОС, так і без нього, не зафіксовано наявності переломів в анамнезі, що може бути пов'язано з обмеженням рухової активності на тлі основного захворювання.

Порівнюючи клініко-анамнестичні дані виявлено, що діти з ОС були старшими за віком, ніж діти без даного синдрому (15,0 [13,0; 17,0] проти 13,0 [9,0; 15,0] років; $p < 0,1$), але статистично не відрізнялися за віком дебюту та тривалістю захворювання. Діти з ОС мали достовірно вищу активність захворювання за шкалою Jadas-27 (4,6 [3,6; 6,7] проти 2,7 [1,4; 4,8] балів; $p < 0,05$) та більш виражені функціональні порушення за шкалою SNAQ (0,89 [0,12; 1,43] проти 0,12 [0,0; 0,37] балів; $p < 0,05$). Також вони отримували вищу терапевтичну дозу метотрексату.

Результати лабораторного дослідження показали, що у дітей з ОС рівень інтерлейкіну-6 був достовірно вище порівняно із хворими без ОС (17,4 [10,7; 23,4] проти 10,2 [6,8; 14,8] пг/мл; $p < 0,05$).

Аналіз рівня 25(ОН)Д в сироватці крові, як важливого діагностичного критерія ОС, показав, що у дітей з ОС він був достовірно нижчим, аніж у дітей без ОС та склав 17,3 [14,3; 25,8] проти 28,8 [20,6; 46,3] нг/мл ($p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці середніх значень іонізованого кальцію та фосфору

в сироватці крові у дітей з ОС та без ОС. Проведений ROC-аналіз дозволив визначити оптимальне порогове значення вмісту 25(ОН)Д в сироватці крові для прогнозування ОС у дітей з ЮІА на рівні 27,5 нг/мл.

На підставі проведеного кореляційного аналізу встановлено, що розвиток остеопенії у дітей з ЮІА асоціюється зі стажем захворювання ($r=-0,50$, $p<0,05$), кількістю активних суглобів ($r=-0,49$, $p<0,05$), активністю захворювання за шкалою JADAS-27 ($r=-0,47$, $p<0,05$), рівнем інтерлейкіну-6 ($r=-0,65$, $p<0,05$), тривалістю лікування метотрексатом ($r=-0,49$, $p<0,05$), рівнем 25 (ОН) вітаміну Д ($r=0,60$, $p<0,05$), а також ознаками локального остеопорозу за даними рентгенологічного дослідження ($r=-0,49$, $p<0,05$).

Дослідження сироваткових МКМ показало, що у дітей з ОС, порівняно із дітьми без ОС, рівень osteocalcin був достовірно нижчим (6,7 [3,9; 11,5] проти 14,9 [9,2; 20,9] нг/мл, $p<0,05$), а рівень маркера osteoresorption β -Cross Laps був достовірно вищим (1,83 [1,48; 2,27] проти 0,95 [0,78; 1,52] нг/мл, $p<0,05$), що свідчить про переважання процесу osteoresorption над osteosynthesis у даної групи хворих. Також встановлено, що у 10,3 % хворих на ЮІА вміст β -Cross Laps перевищував вікові референтні значення при нормальних показниках МЩКТ за даними інструментального дослідження, що можна вважати ранньою доклінічною ознакою остеопенії.

Проведений кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок osteocalcin з Z-показником за даними денситометрії ($r=0,44$, $p<0,05$) та рівнем 25 (ОН)Д ($r=0,60$, $p<0,05$), від'ємний взаємозв'язок з віком дитини ($r=-0,31$, $p<0,05$), з активністю захворювання ($r=-0,88$, $p<0,05$) та кількістю активних суглобів ($r=-0,29$, $p<0,05$).

В дослідженні визначено, що рівень ostease - кісткового ізоферменту лужної фосфатази - в сироватці крові у дітей з ОС був достовірно вищим, ніж у хворих без ОС (115,5 [95,8; 127,6] проти 43,6 [30,2; 65,4] мкг/мл; $p<0,05$) та корелював з рівнем 25(ОН)Д ($r=-0,48$, $p<0,05$), osteocalcin ($r=-0,36$, $p<0,05$), маркеру

остеорезорбції β -Cross Laps ($r=0,63$, $p<0,05$), Z-показником за даними ультразвукової денситометрії ($r=-0,51$, $p<0,05$), активністю захворювання ($r=0,34$, $p<0,05$) та дозою метотрексату в базисній терапії ($r=0,30$, $p<0,05$). Ці дані свідчать про специфічність даного біомаркери. В той же час активність загальної ЛФ у сироватці крові дітей з ЮІА залишалася в межах референтних вікових значень і достовірно не різнилась між підгрупами. Не виявлено достовірного взаємозв'язку між рівнем загальної ЛФ, її кістковим ізоферментом – остеазою, 25(OH)D, активністю захворювання та Z-показником ультразвукової денситометрії. Таким чином, загальна ЛФ у дітей з ЮІА є неспецифічним показником, оскільки навіть при нормальній активності в сироватці крові можливі порушення кісткового ізоферментного патерну.

На основі кореляційного та ROC-аналізу визначено найбільш значущі клініко-анамнестичні предиктори, зокрема: вік дитини понад 16 років, зниження зросту $>1,3$ δ , ураження більше двох суглобів на момент дебюту захворювання, наявність хоча б одного активного суглоба під час обстеження, біль у кістках, а також рівень активності захворювання за шкалою JADAS-27 понад 2,7 балів та СНАQ понад 0,68 балів. Встановлені порогові значення сироваткових МКМ для діагностики ОС у дітей з ЮІА, зокрема рівень остеокальцину менше 8,7 нг/мл, β -Cross Laps вище 1,7 нг/мл та остеази вище 83,4 мкг/мл. При цьому максимальні показники діагностичної ефективності і відмінні характеристики прогностичної цінності критерію у передбаченні наявності ОС у дітей має саме сироватковий рівень остеази більше 83,4 мкг/мл, що також може бути самостійним діагностичним маркером остеопенії. Встановлено, що діагностичні характеристики сироваткового рівня остеази також можна покращити при врахуванні додаткових критеріїв. Так, за умови вмісту сироваткової остеази більше 83,4 мкг/мл, наявності болю у кістках та оцінки функціонального стану дитини за шкалою СНАQ більше 0,68 балів чутливість тесту підвищується до 90,5 %, а загальна ефективність – до 92,0 %.

На підставі отриманих клініко-лабораторних даних вперше створені та запропоновані зручні прогностичні шкали, що можуть використовуватись в клінічній педіатрії для персональної оцінки ступеня ризику розвитку ОС у дітей з ЮІА, виділення груп високого ризику по остеопорозу та проведення профілактики можливих ускладнень.

Таким чином, в роботі підтверджено концепцію, що провідним фактором, який впливає на розвиток остеопенії та її ступінь при ЮІА в умовах сучасних підходів до базисної терапії, є активність запального процесу, що підтверджується встановленими асоціаціями між зниженням щільності кісток, клінічною активністю захворювання, вмістом в сироватці крові інтерлейкіну-6, вітаміну Д та МКМ. Процеси порушення остеогенезу починаються з активації остеорезорбції на тлі системного запалення у дітей з ЮІА ще до явних клініко-інструментальних проявів остеопенії. Визначення сироваткових МКМ у таких пацієнтів розширює можливості прогнозування та діагностики остеопенії на ранніх етапах.

Ключові слова: діти, ураження кістково-м'язової системи, ювенільний ідіопатичний артрит, автозапальні захворювання, мінеральна щільність кісток, кістковий метаболізм, остеопенія, деформація кісток, сироваткові біомаркери, вітамін Д, фактори ризику, математичне моделювання, прогнозування.

ANNOTATION

Makoviichuk O. A. Diagnosis and prediction of osteopenic syndrome development in children with juvenile idiopathic arthritis. Qualification scientific work on manuscript rights. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (Specialty 228 "Pediatrics"). Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025.

The dissertation was completed at the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases and Pediatrics 2 of Dnipro State Medical University (DSMU) (Rector – Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, T.O. Pertseva), as part of the research work "Improving the diagnosis and prevention of musculoskeletal disorders in children with the most common chronic diseases" (state registration number 0121U114363), implementation period 01.2022–11.2026.

The dissertation focuses on enhancing the effectiveness of diagnosing osteopenic syndrome (OS) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) by identifying early, informative prognostic predictors of its development based on the analysis of clinical, laboratory and functional parameters of the underlying disease course..

To achieve the stated objective, the following tasks were systematically addressed: investigating the clinical and anamnestic characteristics of OS in children with JIA and establishing its associations with the disease course; determining the relationships between bone mineral density (BMD), serum 25(OH)D level, and inflammatory activity in children with JIA; evaluating the status of bone metabolism markers (BMM) (osteocalcin and β -CrossLaps) in serum, their associations with other biochemical parameters, and their role in the early diagnosis of OS in children with JIA; assessing the level of serum bone-specific alkaline phosphatase (ostease), its specificity, and informativeness in the diagnosis of OS in children with JIA; and evaluating the prognostic significance of clinical and laboratory-instrumental parameters, identifying the most optimal potential factors for developing a

mathematical equation to calculate the personalized probability of osteopenia occurrence in patients with JIA.

The relevance of addressing the outlined tasks is substantiated by the fact that JIA in children remains one of the serious global medical and social challenges due to its increasing prevalence, chronic course of the pathological process, high risk of complications and early disability of patients. Persistent inflammation, constant excess production of cytokines, deficiency of vitamin, side effects of medications and reduced mobility of patients lead to systemic disorders of bone metabolism. This process occurs gradually passing through several stages: from preclinical osteopenia to the development of osteoporosis (OP) with its typical clinical manifestations. Prenosological diagnostics of osteogenesis disorders in childhood is a chance to prevent the occurrence of OP, which leads to a deterioration in the quality of life and probable disability in the future. Clinical and laboratory-instrumental predictors of high risk of OS and OP in patients with JIA are currently being actively studied. However practical pediatrics requires the search for even more sensitive and highly informative modern biochemical markers that characterize the speed and nature of bone metabolism processes, specifically for early diagnosis of osteopenic disorders in childhood.

To achieve the set objective, the study was conducted in three stages. The first stage involved a retrospective analysis of medical records for all children, evaluating the age of JIA onset, disease duration, clinical features of the disease and treatment modalities. The second stage included an analysis of laboratory-instrumental study results (including ultrasound densitometry and determination of BMM in serum) for patients, who were subsequently divided into two subgroups based on bone mineral density: children with osteopenic syndrome (OS) (n=61) and without OS (n=86). The third stage encompassed a mathematical-statistical analysis to determine the informativeness and specificity of individual parameters, followed by the development of a prognostic model for the risk of osteopenia development in children with JIA.

Ultrasound densitometry results revealed that OS was diagnosed in 61 patients (41.5%) with JIA, with the majority exhibiting stage II (34.4% of cases) and stage III (29.5% of cases) osteopenia. It was established that in 16.3% of patients, the Z-score was below -2.5, which, according to WHO criteria, corresponds to osteoporosis.

Compared to children without OS, those with OS more frequently reported bone pain (85.7% vs. 27.6%, $p<0.05$), back pain (28.6% vs. 6.9%, $p<0.05$), and signs of scoliosis (23.8% vs. 10.3%, $p<0.05$). No history of fractures was recorded in any of the examined patients, whether with or without OS, which may be attributed to restricted physical activity due to the underlying condition.

A comparison of clinical and anamnestic data showed that children with OS were older than those without the syndrome (15.0 [13.0; 17.0] vs. 13.0 [9.0; 15.0] years; $p<0.1$), though they did not differ significantly in age of onset or disease duration. Children with OS exhibited significantly higher disease activity according to the JADAS-27 scale (4.6 [3.6; 6.7] vs. 2.7 [1.4; 4.8] points; $p<0.05$) and more pronounced functional impairments on the CHAQ scale (0.89 [0.12; 1.43] vs. 0.12 [0.0; 0.37] points; $p<0.05$). Additionally, they received higher therapeutic doses of methotrexate.

The results of laboratory investigations revealed that interleukin-6 levels in children with OS were significantly higher compared to those without OS (17.4 [10.7; 23.4] vs. 10.2 [6.8; 14.8] pg/mL; $p<0.05$).

The assessment of serum 25(OH)D levels, a key diagnostic criterion for OS, demonstrated that in children with OS, these levels were significantly lower than in those without OS, measuring 17.3 [14.3; 25.8] vs. 28.8 [20.6; 46.3] ng/mL ($p<0.05$). No significant differences were observed in the mean levels of ionized calcium or phosphorus in the serum of children with and without OS. The conducted ROC analysis enabled the determination of an optimal threshold value for serum 25(OH)D content for predicting OS in children with JIA at 27.5 ng/mL.

Correlation analysis established that the development of osteopenia in children with JIA is associated with disease duration ($r=-0.50$, $p<0.05$), number of active joints

($r=-0.49$, $p<0.05$), disease activity according to the JADAS-27 scale ($r=-0.47$, $p<0.05$), interleukin-6 levels ($r=-0.65$, $p<0.05$), methotrexate treatment duration ($r=-0.49$, $p<0.05$), 25(OH)D levels ($r=0.60$, $p<0.05$), and signs of localized osteoporosis based on radiological findings ($r=-0.49$, $p<0.05$).

Analysis of serum BMM indicated that in children with OS, osteocalcin levels were significantly lower compared to those without OS (6.7 [3.9; 11.5] vs. 14.9 [9.2; 20.9] ng/mL, $p<0.05$), while β -CrossLaps, a marker of bone resorption, was significantly higher (1.83 [1.48; 2.27] vs. 0.95 [0.78; 1.52] ng/mL, $p<0.05$). This suggests a predominance of bone resorption over osteosynthesis in this patient group. Additionally, it was found that in 10.3% of JIA patients, β -CrossLaps levels exceeded age-specific reference values despite normal BMD according to instrumental assessments, indicating an early preclinical sign of osteopenia.

Correlation analysis revealed a positive association between osteocalcin and Z-scores from densitometry ($r=0.44$, $p<0.05$) and 25(OH)D levels ($r=0.60$, $p<0.05$), and a negative association with the child's age ($r=-0.31$, $p<0.05$), disease activity ($r=-0.88$, $p<0.05$), and number of active joints ($r=-0.29$, $p<0.05$).

The study determined that the level of ostease, the bone-specific isoenzyme of alkaline phosphatase, in the serum of children with OS was significantly higher than in those without OS (115.5 [95.8; 127.6] vs. 43.6 [30.2; 65.4] μ g/mL; $p<0.05$) and correlated with 25(OH)D levels ($r=-0.48$, $p<0.05$), osteocalcin ($r=-0.36$, $p<0.05$), β -CrossLaps ($r=0.63$, $p<0.05$), Z-scores from ultrasound densitometry ($r=-0.51$, $p<0.05$), disease activity ($r=0.34$, $p<0.05$), and methotrexate dosage in baseline therapy ($r=0.30$, $p<0.05$). These findings indicate the specificity of this biomarker. Meanwhile, the level of total alkaline phosphatase (ALP) in the serum of children with JIA remained within age-specific reference ranges and did not differ significantly between subgroups. No correlation was found between total ALP levels and its bone-specific isoenzyme (ostease), 25(OH)D levels, Z-scores of ultrasound densitometry. Thus, total ALP in

children with JIA is a nonspecific indicator, as its normal activity in serum does not exclude alterations in the bone isoenzyme pattern.

Based on the correlation and ROC analyses, the most significant clinical-anamnestic predictors were identified, including the child's age over 16 years, reduced height $>1.3\delta$, involvement of more than two joints at disease onset, presence of at least one active joint at the time of examination, bone pain, disease activity score on the JADAS-27 scale exceeding 2.7 points, and functional status on the CHAQ scale exceeding 0.68 points. Threshold values for serum bone metabolism markers in diagnosing OS in children with JIA were established: osteocalcin levels below 8.7 ng/mL, β -CrossLaps above 1.7 ng/mL, and ostease above 83.4 $\mu\text{g/mL}$. Notably, the serum ostease level above 83.4 $\mu\text{g/mL}$ demonstrated the highest diagnostic efficiency and excellent prognostic value for predicting OS in children, potentially serving as an independent diagnostic marker of osteopenia. It was also determined that the diagnostic performance of serum ostease levels can be further improved by incorporating additional criteria. Specifically, when serum ostease exceeds 83.4 $\mu\text{g/mL}$, bone pain is present, and the child's functional status on the CHAQ scale is above 0.68 points, the test sensitivity increases to 90.5%, with an overall efficiency of 92.0%.

For the first time, based on the obtained clinical-laboratory data, prognostic scales were developed and proposed. These scales can be used in clinical pediatrics for personalized assessment of the risk degree of OS development in children with JIA, identification of high-risk groups, and implementation of preventive measures for potential complications.

Thus, this study supports the concept that the primary factor influencing the development and severity of osteopenia in JIA is the activity of the inflammatory process. This is demonstrated by the established associations between reduced bone density, clinical disease activity, serum levels of interleukin-6, and vitamin D. The processes of impaired osteogenesis begin with the activation of bone resorption among systemic inflammation in children with JIA, even before overt clinical-instrumental

manifestations of osteopenia. The determination of serum BMM in such patients expands the opportunities for early-stage diagnosis of osteopenia.

Keywords: children, musculoskeletal disorders, juvenile idiopathic arthritis, autoinflammatory diseases, bone mineral density, bone metabolism, osteopenia, bone deformity, serum biomarkers, vitamin D, risk factors, mathematical modeling, prediction.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Makoviichuk O. Markers associated with the development of osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Child's health*. 2024;19(3):152–5. DOI:10.22141/2224-0551.19.3.2024.1694.
2. Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;(3(60)):4–9. DOI:10.15587/2519-4798.2024.315959.
3. 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 [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):818-826](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):818-826).
4. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Маковійчук ОА. Можливості логістичного регресійного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2024;8(144):24-29. DOI: 10.15574/SP.2024.8(144).2429
5. Маковійчук ОА, Ільченко СІ. Сучасні підходи до визначення ризику остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2025;1(67):78-84. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.67.78-84>.
6. Ярошевська ТВ, Маковійчук ОА, Самсоненко СВ. Клініко-лабораторні характеристики дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)*. 2025;2(48):2317-2327. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-2317-2327](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-2317-2327)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Makoviichuk O. Ultrasound densitometry as a screening method for osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. II International Scientific and Practical Conference «European congress of scientific discovery». Madrid, Spain. 3-5.02.2025. P.12-14

8. Маковійчук ОА. Клінічний перебіг ЮІА у дітей Дніпропетровської області. Матеріали ІХ науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». Харків.2024. С.30-32

9. Маковійчук ОА. Діагностична цінність та специфічність рівня сироваткової остеази у виявленні остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Матеріали Х науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». Харків.2025. С.18-20

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. ОСТЕОПЕНІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ – СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1 Стан проблеми та фактори ризику порушення щільності кісток у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом	26
1.2 Сучасні методи діагностики остеопенії у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом.....	31
1.3 Перспективи використання сучасних маркерів кісткового метаболізму в ранній діагностики порушень щільності кісток у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1 Дизайн дисертаційного дослідження та загальна характеристика груп пацієнтів.....	39
2.2 Методи досліджень.....	43
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІТЕЙ З ЮІА.....	53
3.1 Клініко-анамнестичні та лабораторно-функціональні характеристики дітей з ювенільним ідіопатичним артритом в залежності від форми та тяжкості перебігу захворювання.....	53
3.2 Клініко-анамнестичні та лабораторно-функціональні характеристики дітей з остеопенічним синдромом на тлі ювенільного ідіопатичного артрити.....	68

РОЗДІЛ 4. СТАН СИРОВАТКОВИХ МАРКЕРІВ ОСТЕОСИНТЕЗУ ТА ОСТЕОРЕЗОРБЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ.....	76
4.1 Рівень остеокальцину та β -CrossLaps в сироватці крові та їх асоціації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом.....	77
4.2 Інформативність та специфічність сироваткового рівня кістково-лужної фосфатази (остеази) у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом.....	84
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ	90
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	129
ДОДАТКИ	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АНА	– антинуклеарні антитіла
АЛТ	– аланін-амінотрансфераза
АСТ	– аспартат-амінотрансфераза
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ГКС	– глюкокортикостероїди
ГРІ	– гостра респіраторна інфекція
ДЕ	– діагностична ефективність
ДРА	– двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія
ІМТ	– індекс маси тілу
КТ	– комп'ютерна томографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ЛФ	– лужна фосфатаза
МКМ	– маркери кісткового метаболізму
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
МЩК	– мінеральна щільність кісток
МХТ	– метотрексат
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОС	– остеопенічний синдром
ОП	– остеопороз
ПТГ	– паратиреоїдний гормон
РФ	– ревматоїдний фактор
рШКФ	– розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СП	– специфічність
СРБ	– С-реактивний білок
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФНП	– фактор некрозу пухлин

ХМАРП	– хворобомодифікуючий антиревматичний препарат
ЧТ	– чутливість
ЮІА	– ювенільний ідіопатичний артрит
ACR	– American College of Rheumatology
CHAQ	– Childhood Health Assessment Questionnaire
EULAR	– European League Against Rheumatism
ILAR	– International League of Associations for Rheumatology
IL-6	– інтерлейкін-6
JADAS-27	– Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27
25(ОН)Д	– 25-гідроксивітамін Д

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) у дітей є однією із серйозних медико-соціальних проблем, що обумовлено зростанням його поширеності, хронічним перебігом патологічного процесу, високим ризиком ускладнень, зниженням якості життя [1,2].

ЮІА належить до групи захворювань, що сприяють зниженню щільності кісткової тканини через системне запалення, побічні ефекти медикаментозної терапії та обмежену рухливість пацієнтів. Цей процес відбувається поступово, починаючись із доклінічної остеопенії, переходячи до значного зниження мінеральної щільності кісток (МЩК) і зрештою може призводити до остеопорозу з характерними клінічними проявами [3,4]. Актуальні наукові дослідження підтверджують припущення, що остеопенічний синдром (ОС) у дитячому та підлітковому віці є одним із факторів зростання захворюваності на остеопороз (ОП) у дорослих. У пацієнтів із ЮІА, за умови збереження активності хвороби, у майбутньому можливі порушення мінералізації кісток, що підвищує ризик патологічних переломів із віком [5,6]. Фактори ризику ОС та ОП у хворих на ЮІА на сьогодні активно вивчаються [7-9], але клінічна педіатрія потребує ще більш чутливих та інформативних маркерів, що характеризують швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини, саме для ранньої діагностики остеопенії в дитячому віці.

Маркери кісткового метаболізму (МКМ) застосовуються у дорослих як прогностичні показники зниження щільності кісткової тканини та ймовірності розвитку переломів [10,11]. До найбільш інформативних відносять маркер остеорезорбції β -Cross Laps [12], osteocalcin як показник остеосинтезу [13], а також кістковий ізофермент лужної фосфатази (ЛФ) – остеазу [14]. Оскільки остеаза синтезується та вивільняється остеобластами під час формування кісток, для уточнення походження ЛФ рекомендується визначення її активності. Крім

того, доведено, що навіть при нормальній загальній активності ЛФ не можна виключати наявність аномального ізоферментного патерну, особливо у дитячому віці. Застосування МКМ як діагностичних маркерів ОС та ОП у дітей на сьогодні обмежено доступністю нормативних та аналітичних даних [14]. В багатьох дослідженнях доведено зв'язок рівня вітаміну Д в сироватці крові з активністю хронічного запалення, вираженістю остеопенічного синдрому при ЮІА, але його цільовий рівень, як предиктора ризику зниження МЩК, потребує подальшого вивчення і уточнення в віковому аспекті [16-19].

Рентгенівська денситометрія вважається найбільш чутливим методом виявлення змін МЩК [20]. Однак у дитячому віці її використання для частого моніторингу кісткового метаболізму є обмеженим через вікові особливості та неможливість динамічного контролю. Наразі активно обговорюється і підтверджено численними дослідженнями, що ультразвукова денситометрія може бути альтернативним та інформативним методом скринінгу кісткової щільності, особливо у дітей раннього віку [20-27], але ці дослідження потребують більшої вибірки спостережень та розробки уніфікованого підходу в дитячій практиці.

Створення ефективних прогностичних моделей на основі мультифакторного аналізу для оцінки ризику ОС та ОП у дітей із ЮІА дозволить більш персоналізовано підходити до відбору пацієнтів, яким необхідна саме рентгенівська денситометрія.

Таким чином, необхідність профілактики і лікування ОС та його ускладнень не викликає сумнівів, а ефективність цих заходів залежить, насамперед, від його ранньої діагностики. Залишаються недостатньо вивченими як відносна вага впливу різних патогенних факторів на рівень мінералізації кісткової тканини, так і їх значення як прогностичних та діагностичних маркерів, що асоційовані з розвитком ОС у дітей з ЮІА.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ «Удосконалення діагностики та профілактики ураження кістково-м'язової системи у дітей з найбільш поширеними хронічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 0121U114363).

Мета дослідження – підвищити ефективність діагностики остеопенічного синдрому у дітей з ЮІА шляхом визначення ранніх інформативних прогностичних предикторів його розвитку на основі аналізу клініко-лабораторних та функціональних показників перебігу основного захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-анамнестичні характеристики ОС у дітей на тлі ЮІА та встановити його асоціації з особливостями перебігу захворювання.
2. Визначити взаємозв'язки між станом МЩКТ, рівнем 25 (ОН)Д в сироватці крові та активністю запалення у дітей з ЮІА.
3. Дослідити концентрації МКМ (остеокальцину і β -CrossLaps) в сироватці крові, їх асоціації з іншими біохімічними показниками та визначити роль в ранній діагностиці ОС у дітей, хворих на ЮІА.
4. Визначити рівень сироваткової кістково-лужної фосфатази (остеази), її специфічність та інформативність у діагностиці ОС у дітей з ЮІА.
5. Оцінити прогностичну значимість клінічних та лабораторно-інструментальних показників з виділенням найбільш оптимальних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення остеопенії у пацієнтів з ЮІА.

Об'єкт дослідження: ОС у дітей з ЮІА.

Предмет дослідження: клінічні та лабораторно-інструментальні ознаки порушення щільності кісток; предиктори прогнозування ОС у дітей з ЮІА.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні (у т. ч. візуальна аналогова шкала, шкала JADAS-27, опитувальник CHAQ); лабораторні: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні (в т. ч. рівень в сироватці крові вітаміну Д, остеази, маркеру остеорезорбції b-Cross Laps, остеокальцину); інструментальні (у т. ч. денситометрія кісток, УЗД та рентгенографія суглобів); статистичні (у т. ч. ROC-аналіз, метод логістичної регресії, прогнозування).

Наукова новизна одержаних результатів.

Уточнено особливості перебігу остеопенічного синдрому у дітей з ЮІА з визначенням найбільш специфічних клінічних симптомів, що з ним асоційовані.

Вперше у дітей з ЮІА вивчено стан маркерів кісткового метаболізму, а саме β -Cross Laps, остеокальцину та остеази, їх асоціації між собою, взаємозв'язки з перебігом та клінічною активністю захворювання, показниками денситометрії, вмістом 25(ОН)Д, прозапальних цитокінів та мікроелементів в сироватці крові з урахуванням сучасної базисної терапії.

Вперше встановлено, що підвищений рівень маркеру β -Cross Laps у сироватці крові дітей з ЮІА може свідчити про донозологічну активацію остеорезорбції ще до змін показників МЩКТ за даними інструментального дослідження.

Вперше визначено, що для скринінгової діагностики остеопенії у дітей з ЮІА вміст остеази в сироватці крові більше 83,4 мкг/мл за даними регресійного аналізу має найвищі прогностичні характеристики та може використовуватись як незалежний діагностичний критерій. При наявності скарг на біль у кістках та оцінки функціонального стану дитини за шкалою CHAQ > 0,68 балів чутливість тесту підвищується до 90,5 %, а діагностична ефективність – до 92,0 %.

На основі логістичного регресійного аналізу вперше розроблено прогностичні моделі ризику розвитку ОС у хворих на ЮІА, які враховують вміст сучасних маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові. Ці моделі мають високі операційні характеристики щодо чутливості, специфічності та

діагностичної ефективності, що дозволяє персоналізовано оцінювати ризик розвитку остеопенії.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначено найбільш специфічні клінічні симптоми ЮІА, що пов'язані з розвитком остеопенії, а також обґрунтовано доцільність застосування ультразвукової кісткової денситометрії як ефективного скринінгового методу для ранньої діагностики остеопенії та моніторингу її динаміки у дітей з ЮІА.

Встановлено діагностичну цінність та порогові концентрації сироваткових маркерів кісткового метаболізму для своєчасного виявлення остеопенії у дітей з ЮІА.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику прогностичні моделі, що враховують рівень сучасних маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові, для персоналізованої оцінки ризику розвитку остеопенічного синдрому у дітей з ЮІА. Вони сприяють покращенню діагностики, дозволяють ідентифікувати групи високого ризику по остеопорозу та забезпечують своєчасну профілактику можливих ускладнень.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є самостійним науковим дослідженням, виконаним здобувачем під керівництвом доктора медичних наук, професора Ільченко Світлани Іванівни. Автор особисто здійснив пошук та аналіз наукових джерел, дослідив актуальний стан проблеми. Спільно з науковим керівником було визначено тему дослідження, його мету, напрями та методи. Дисертант самостійно проводив набір пацієнтів, їх обстеження, анкетування, аналіз отриманих даних та спостереження за дітьми. Автор дослідив фактори ризику остеопенічного синдрому у дітей із ЮІА, виконав статистичну обробку результатів та розробив прогностичні моделі прогнозування ОС. Наукові напрацювання були

впроваджені у клінічну практику. Дисертант самостійно підготував усі розділи роботи, сформулював висновки та практичні рекомендації, виступив на конференціях, а також опублікував наукові статті та тези.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертації були представлені на IX та X науково-практичних конференціях молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 2024, 2025 рр. м. Харків (ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна), на Європейському конгресі наукових відкриттів у Мадриді, 2024 р., на засіданні Української асоціації лікарів амбулаторної медицини в м. Дніпро, 2024.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 157 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 136 посилань, 3 додатків. Робота ілюстрована 23 таблицями, 31 рисунками.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 6 наукових статей, з них 2, що індексуються у системі Scopus, 3 тези в матеріалах науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1

ОСТЕОПЕНІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ – СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Стан проблеми та фактори ризику порушення щільності кісток у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це одна з найпоширеніших ревматичних хвороб дитячого віку, яка супроводжується системними запальними процесами, що можуть впливати на метаболізм кісткової тканини. Одним із ключових ускладнень ЮІА є зниження мінеральної щільності кісток (МЩК), що може призводити до ОС та ОП [3, 4].

Тяжкість захворювання безпосередньо пов'язана зі зниженням кісткової щільності. Крім того, зниження м'язової маси через обмежену активність і запалення також погіршує здоров'я кісток, оскільки механічне навантаження від м'язів є критичним для підтримки кісткової структури. Спостерігається зв'язок між станом кісткової системи та фізичною активністю у підлітків з ЮІА. У одному з досліджень порівнювали кісткову мінеральну масу та щільність у 21 підлітка з ЮІА та 21 здорового контрольного підлітка. Підлітки з ЮІА мали нижчу мінеральну масу та щільність, а також менше часу відводили на помірну та інтенсивну фізичну активність. Дослідження підкреслює необхідність інтегрованих підходів до лікування ЮІА, що включають як контроль запалення, так і фізичні вправи для збереження м'язової маси, щоб запобігти остеопорозу та зменшити ризик переломів [28, 29].

Пацієнти з ЮІА мають знижену кісткову масу, яка не відновлюється до нормального рівня навіть після початку лікування. Спостерігаються дефіцити в трабекулярній щільності кісток, м'язовій площі та модулі опору, що свідчить про

вплив не тільки зменшення м'язової маси, а й запалення та обмеження активності [30,31]. За опублікованими даними рівень поширеності ЮІА варіює від 3,8 до 400 на 100 000 індивідуумів. Однак, значення показника поширеності ЮІА істотно не змінилося за останні 5 років. В Україні на сьогодні більше 3000 дітей з цим захворюванням [9, 32-34]

Вторинний ОП є актуальною проблемою клінічної допомоги дітям з гострими та хронічними захворюваннями. Системні автоімунні розлади, такі як ЮІА, можуть впливати на скелетну систему, спричиняючи зниження мінеральної щільності кісткової тканини та високий ризик крихкості й переломів кісток у дитинстві. У цих пацієнтів численні фактори сприяють зниженню міцності кісток, включаючи системне запалення з підвищеним вмістом цитокінів, зниження фізичної активності, мальабсорбцію та дефіцит харчування, недостатнє щоденне споживання кальцію та вітаміну Д, використання глюкокортикоїдів, затримку росту та статевого дозрівання [3, 35-37].

Локальний (періартикулярний) ОП є одним з проявів ураження кісткової тканини при артриті та пов'язаний із наявністю синовііту, активністю прозапальних цитокінів, що пригнічують кістковий метаболізм та стимулюють кісткову резорбцію, а також через обмеження механічного навантаження на суглоб [4, 38]. Тим часом як генералізований ОС виступає індикатором, що відображає ступінь хронізації та інтенсивність системного запального процесу [7]. Зниження рівня МЩКТ відзначається у всіх ділянках скелета у дітей та підлітків з ЮІА, і до 50% дорослих індивідуумів, у яких в анамнезі зафіксовано ЮІА. Перебіг ЮІА, що стартував в дитячому віці, є на сьогодні предметом вивчення та дискусій в дорослій ревматології. Сучасні наукові дослідження підтверджують гіпотезу, згідно з якою ОС у дітей і підлітків є однією з причин зростання захворюваності остеопорозом у дорослих [6, 8].

Аналіз частоти виникнення змін в кістковій тканині показує, що у дітей з ЮІА частіше діагностується остеопенія (55-65 %), а не ОП. Це дозволяє

педіатрам діагностувати зміни кісткової тканини ще на доклінічному етапі і на цьому етапі розпочати терапію виявлених змін, яка дала б можливість суттєво знизити захворюваність остеопорозом серед дорослого населення [41, 42]. Зниження рівня МЩКТ у дітей з ЮІА може бути обумовлено зміною способу життя, включаючи зниження механічного навантаження м'язів на кісткову систему, зменшення тривалості періодів сонячної інсоляції, запальним процесом, дефіцитом споживання солей кальцію та вітаміну Д, особливостями медикаментозного лікування [43- 47].

Останнє десятиліття характеризується активним проведенням клінічних досліджень у сфері остеοімунології, результати яких підтверджують взаємозв'язок між імунною системою та кістковим метаболізмом в умовах хронічного запалення. На сьогоднішній день відомо, що скелетна та імунна системи мають багато спільних регуляторних молекул, включаючи цитокіни, сигнальні білки, рецептори та фактори транскрипції [48, 49]. Інтерес до цієї теми виник у результаті спостереження збільшення втрати кісткової маси, опосередкованої остеокластами, при запальних захворюваннях [50]. Накопичення доказів підкреслює роль складної мережі кісткових клітин, Т- і В-лімфоцитів, прозапальних цитокінів (IL-17, IL-23, IL-1, IL-6 і TNF- α) і сигнальних шляхів. Підвищена місцева та системна продукція прозапальних цитокінів відіграє ключову роль у роз'єднанні опосередкованого остеобластами формування кістки та опосередкованої остеокластами кісткової резорбції, таким чином змінюючи нормальне ремоделювання скелета в дитячому віці [4].

Показано, що ІЛ-6 відіграє важливу роль у розвитку аутоімунних захворювань, пов'язаних із системним ОП. ІЛ-6 є одним із центральних медіаторів активності остеокластів та важливим фактором ризику асоційованого з артритом ОП. Високі сироваткові концентрації самого цитокіну та його рецептора корелюють з прогресуванням кістково-хрящової деструкції. Він взаємодіє з IL-1 β і TNF- α для підтримки активності остеокластів за допомогою

RANKL-опосередкованих шляхів, діє через стимуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що призводить до секреції стероїдних гормонів, що сприяє втраті кісткової маси [51,52].

В дослідженнях виявлено позитивну кореляцію рівня ІЛ-6 зі зниженням концентрації іонізованого кальцію ($p=0,546$; $p<0,001$), що є цінним показником метаболізму кісткової тканини. Це підтверджує участь ІЛ-6 у процесі кісткової резорбції при ЮІА, причиною якої, в першу чергу, є активність ревматичного процесу [53]. Вищесказане дозволяє розглядати інгібіцію ІЛ-6 як один із найперспективніших напрямів фармакотерапії ЮІА, в тому числі і в попередженні остеопорозу. На рис.1 підсумовано роль запалення на активність остеокластів і остеобластів, що опубліковано в роботі Di Marcello F та співав. [4].

Сучасні дослідження щодо ролі вітаміну Д у розвитку і перебігу ЮІА фокусуються на таких питаннях: рівень вітаміну Д у пацієнтів з ЮІА і його роль в розвитку ЮІА; зв'язок з активністю ЮІА; зв'язок з мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з ЮІА; вплив застосування вітаміну Д на перебіг ЮІА [17-19].

Дефіцит вітаміну Д і кальцію є досить поширеним явищем при хронічних ревматичних захворюваннях [54-58], а базисна терапія може додатково порушувати кальцій-фосфатний баланс, оскільки знижує резорбцію кальцію та викликає вторинний гіперпаратиреоз.

Окрім регуляції гомеостазу кальцію, 1,25-гідроксивітамін Д має численні антипроліферативні, імуномодулюючі та протизапальні властивості. Він пригнічує клітини Th-1 і Th-17 шляхом зниження секреції ІЛ-6, ІЛ-12 і ІЛ-23 [59]; він стимулює клітини Th-2, стимулюючи продукцію ІЛ-4 та ІЛ-5; він також пригнічує проліферацію В-клітин, диференціювання плазматичних клітин і виробництво імуноглобуліну [60, 61].

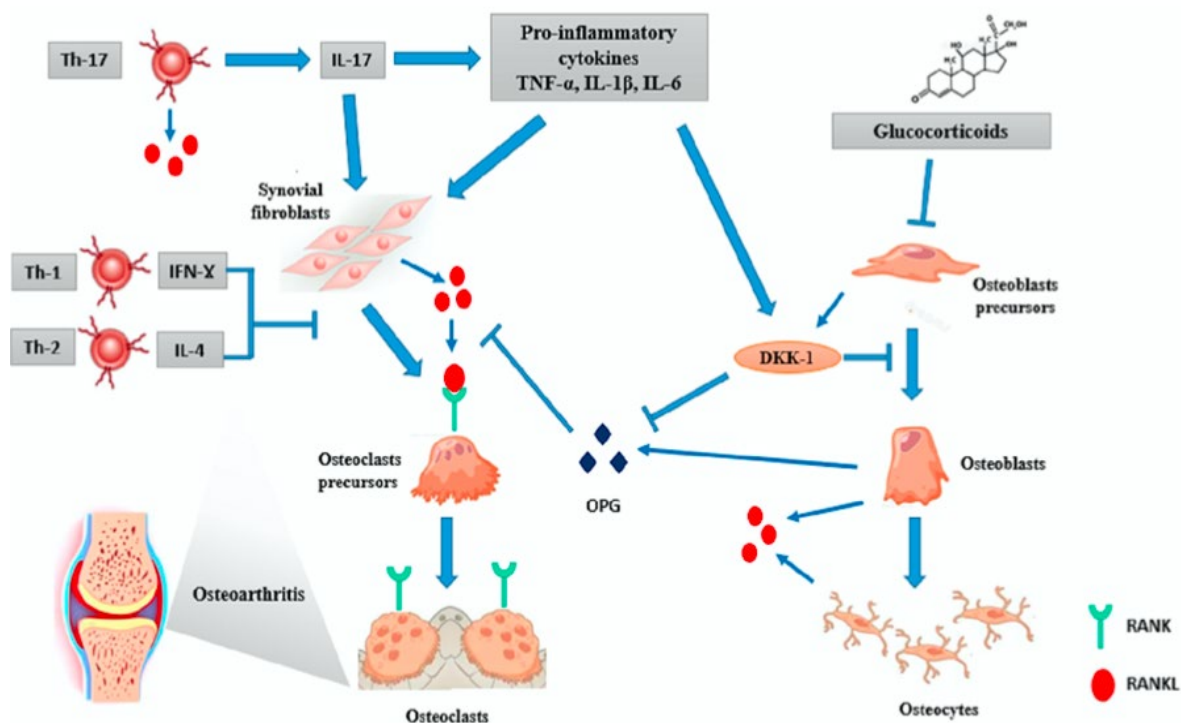


Рис. 1.1 Схема взаємозв'язків між факторами запалення та станом кісткового метаболізму (Di Marcello F та співав., 2022)

Припускають, що достатній рівень забезпеченості організму вітаміном Д призводить до переходу від прозапального до більш толерантного імунного статусу [62-64]. Саме імунорегуляторними ефектами кальцитріолу обумовлена актуальність вивчення забезпеченості вітаміном Д при багатьох патологічних станах, у тому числі автоімунних хворобах. Таким чином, дефіцит вітаміну Д може відігравати певну роль у патогенезі автоімунних захворювань, а корекція достатнього рівня вітаміну D в сироватці крові може протидіяти негативному впливу запалення на здоров'я кісток [65, 66]. У низці робіт представлено середні показники або медіану вмісту 25(OH)Д у сироватці крові дітей з ЮІА [59, 62, 66].

За результатами різних досліджень, відсоток дефіциту і/або недостатності вітаміну Д у пацієнтів з ЮІА значно коливається — від 6 % [67] до 84,5 % [68], може залежати від геолокації мешкання пацієнтів [69].

В одному з останніх досліджень, де вивчено вплив статусу вітаміну Д на МЩКТ [70], авторами виявлено позитивну кореляцію вмісту 25(ОН)Д з Z-показником МЩКТ, проте було зауважено, що вкрай низька кісткова маса в пацієнтів з ЮІА зустрічалась рідко.

Окремі дослідження також вказували на вплив застосування метотрексату (MTX) на низькі показники 25(ОН)Д у сироватці крові [71], вплив варіанта перебігу та тривалості хвороби на статус вітаміну Д [72].

При ЮІА мають місце зміни в показниках концентрації загального кальцію та його білокзв'язаної і ультрафільтрованої фракції у сироватці крові, які свідчать про напруженість кальцій-фосфорного обміну та можливий дефіцит кальцію в організмі вже на ранніх стадіях патологічного процесу. Концентрація іонізованого кальцію при цьому може коливатися як у бік підвищення її, так і, навпаки, зменшення. Такі зміни у концентраціях підтверджують нестабільність кальцієвого гомеостазу, його напруженість вже на ранніх стадіях захворювання [9, 73]. Цільовий рівень вітаміну Д в сироватці крові у дітей з ЮІА, вплив його включення в базисну терапію ЮІА також активно аналізується та дискутується [74-79].

Дослідження останніх років показують також, що діти з ЮІА мають вищий ризик зниження МЩК порівняно зі здоровими дітьми через генетичні причини. Так, при вивченні можливого впливу поліморфізму гена остеопротегерину (OPG) і сироваткових рівнів OPG, на МЩКТ у дітей з ЮІА, було встановлено, що генотип rs2073617 ТТ, тривалість захворювання (понад 36 місяців) і застосування стероїдів асоціюються зі зниженням МЩКТ у дітей з ЮІА [80].

1.2. Сучасні методи діагностики остеопенії у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Оскільки у дітей з ЮІА клінічні прояви ОС зазвичай з'являються на пізніх стадіях, доклінічну фазу захворювання можливо діагностувати шляхом оцінки

МЩКТ [81-83]. Вимірювання кісткової маси залишається темою наукових дискусій, оскільки дослідники часто використовують різні методи для її оцінки. Високими діагностичними можливостями відзначаються інструментальні методи (рентгенівська чи ультразвукова денситометрія). Для оцінки МЩК використовується двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА), що є “золотим стандартом” для оцінки МЩК. Метод дозволяє виявити зниження МЩК на ранніх стадіях. КТ та МРТ - ці методи використовуються для більш детальної оцінки структури кісткової тканини, особливо при підозрі на локальні зміни. Ультразвукове дослідження - менш точний метод, але ультразвук може бути корисним для скринінгу в педіатричній практиці, особливо в умовах відсутності ДРА [84]. У педіатричній практиці, як і у дорослих, ДРА є «золотим стандартом» дослідження кісткової маси та діагностики остеопорозу. І хоча рентгенівська денситометрія є найбільш чутливим методом виявлення змін щільності кісткової тканини, в той же час вона не є ідеальною методикою для моніторингу стану кісток у дітей в динаміці через вплив радіаційного опромінення та вікові обмеження [7, 21]. Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) 2019 року, для скринінгу та динамічного моніторингу стану мінеральної щільності кісткової тканини у дітей молодшого віку найбільш безпечним і універсальним методом є кількісні ультразвукові дослідження. Сучасні ультразвукові денситометри використовують еталонні педіатричні бази даних швидкості ультразвуку для стандартизованих ділянок кісткової тканини у дітей раннього віку, включаючи недоношених дітей різного гестаційного віку. Це дає змогу надійно визначати параметри дефіциту кісткової тканини у недоношених новонароджених [85, 86]. Крім того, використання ДРА є досить обмеженим через високу вартість обладнання, потребу в ретельно навченому персоналі для правильної інтерпретації отриманих даних та нестачу центрів, які виконують дану процедуру, що ускладнює використання цього методу як інструменту скринінгу

[87]. У ряді країн фахівці застосовують кількісне ультразвукове дослідження, при якому використовують звукові хвилі 20 кГц. За допомогою ультразвукових денситометрів можна дослідити середню швидкість проходження ультразвукової хвилі через кісткову та м'яку тканини, опосередковано охарактеризувати якість структури кістки й визначити індекс МЩК. Перевагами ультразвукової денситометрії перед ДРА є відносна доступність, низька вартість і відсутність променевого навантаження, що робить його ідеальним для використання у дітей. Слід відзначити, що за допомогою сучасної ультразвукової денситометрії можна проводити порівняльні дослідження, накопичувати нормативні данні та контролювати зміни показників окремого пацієнта.

Існує кілька типів пристроїв, кожен з яких вимірює швидкість передачі та амплітуду ультразвукового сигналу на певних ділянках скелета. За допомогою ультразвукових денситометрів можна оцінювати стан трабекулярної кісткової тканини або стан трубчастих кісток (променевої, великогомілкової, фаланги пальця) [21].

Згідно з настановою ВООЗ (1994), нормальні показники стану мінеральної щільності кісткової тканини відповідають значенню Z-score від -1,0 та більше, остеопенію верифікують, якщо Z-score становить від -1,1 до -2,5 SD, ОП – нижче за -2,5 SD [88]. У сучасних настановах ISCD (2019) для педіатрів акцент зроблено на показнику Z-score -2,0 SD та менше, який визначають як «діапазон, нижчий за очікуваний для відповідного віку», і лише за наявності декількох неенергетичних переломів рекомендовано вживання терміна «остеопороз» у дитячому віці. Разом із тим, фахівці ISCD не виключають наявності змін МЩК при значеннях Z-score більших за -2,0 [85, 89].

Для уточнення причини остеопенії в рутинній практиці досліджують біохімічні показники. Рівень 25(ОН)Д у сироватці крові є важливим показником для виявлення дефіциту, що корелює зі зниженням МЩК [18, 19, 90]. Серед рутинних методів лабораторної діагностики порушень кісткової тканини

найчастіше вимірюють концентрації кальцію, фосфору та загальної лужної фосфатази в сироватці крові, а також добову екскрецію кальцію та фосфору з сечею, рівень оксипроліну в сечі [104]. Кожен з цих показників окремо має низьку специфічність щодо зниження МЩК при ЮІА, тривалий час вони залишаються в межах нормальних значень і тому непридатні для ранньої діагностики ОС. Але в сукупності з клініко-анамнестичними даними можуть бути корисними у визначенні групи пацієнтів, які мають схильність до розвитку порушень мінералізації скелета та потребують інструментального обстеження [7, 9, 27, 35, 90]. Отже, вивчення можливості використання більш високоточних і безпечних методів діагностики порушення кісткового метаболізму в сучасній педіатричній практиці є перспективним та актуальним.

1.3. Перспективи використання сучасних маркерів кісткового метаболізму в ранній діагностики порушень щільності кісток у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Важливим доповненням до денситометрії у дітей з ЮІА є оцінка біохімічних маркерів кісткового метаболізму (МКМ), що характеризують швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини [91,104]. МКМ були розроблені багато років тому для дослідження ремоделювання кісткової тканини у дорослих у поєднанні з методами візуалізації.

МКМ – це молекули кісткового походження, що вивільняються в кровообіг в результаті активності остеобластів або остеокластів. МКМ поділяються на дві категорії: маркери остеосинтезу та остеорезорбції. Перші відображають активність остеобластів і стан кісткоутворення, другі – переважно активність остеокластів і рівень кісткової резорбції. До маркерів остеосинтезу, що часто використовуються, відносяться проколагеновий тип ІN-термінального пропептиду, проколагеновий тип ІС-термінального пропептиду і остеокальцин. Піридинолін, дезоксипіридинолін, N-термінальний поперечно-зшитий

телопептид і С-термінальний поперечнозшитий телопептид (CTX, β -Cross Laps) є маркерами кісткової резорбції. У дорослих МКМ відображають довічний процес ремоделювання кісткової тканини та запропоновані як діагностичні маркери зниження ЩКТ та ризику розвитку переломів. Вони також використовувалися для вибору медикаментозного лікування остеопорозу та для моніторингу ефективності антирезорбтивної терапії [92]. Остеокальцин та β -Cross Laps використовуються для оцінки процесів остеосинтезу та резорбції. Вони є інформативними для моніторингу стану кісткового метаболізму, але мають обмеження через високу варіабельність у дитячому віці.

Остеокальцин – це основний неколагеновий білок кісткової тканини та є важливим компонентом кісткового матриксу. У процесі остеосинтезу більша частина остеокальцину бере участь у формуванні позаклітинного матриксу кісткової тканини, але від 10 до 30 % білка вивільняється та надходить до кровотоку. Аналіз на рівень остеокальцину в крові дозволяє виявити особливостей кісткового метаболізму, збалансованості процесів остеосинтезу та резорбції [93,94]. В декількох роботах показано зниження рівня остеокальцину при ЮІА, як показника формування кісткової тканини.

β -CrossLaps – маркер метаболізму кісткової тканини, що широко використовується у клінічних дослідженнях та рекомендований Міжнародним фондом остеопорозу (IOF) та Міжнародною федерацією клінічної лабораторної медицини (IFCC). Він утворюється при деградації колагену 1-го типу, що становить понад 90 % органічного матриксу кістки. Вимірювання рівня β -Cross Laps дозволяє оцінити темпи деградації «старої» кісткової тканини. У нормі малі фрагменти колагену, що утворюються при його деградації, надходять у кров і виводяться нирками із сечею. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок вміст β -Cross Laps у сироватці крові зростає внаслідок зниження екскреції. При патологічному збільшенні резорбції кісткової тканини (остеопенія та ОП)

колаген 1-го типу деградує у великих кількостях, що призводить до підвищення рівня фрагментів колагену в крові [95].

В педіатричній практиці МКМ в основному використовуються для моніторингу певних хронічних станів, які перешкоджають нормальному росту та розвитку скелета, включаючи недосконалий остеогенез, ювенільний ідіопатичний артрит і хронічну хворобу нирок. Проте їх широке застосування у дітей обмежено доступністю нормативних даних. На відміну від дорослих, у дітей концентрації маркерів кісткової тканини підвищені через швидкість росту скелета та високу швидкість метаболізму кісткової тканини.

Отже, розвиток ОС у дітей з ЮІА, витрати на діагностику та лікування змін з боку кісткової тканини визначають актуальність досліджень щодо виявлення особливостей стану кісткового метаболізму при різних варіантах перебігу цього захворювання та пошуку інформативних методів діагностики ОС для подальшої адекватної корекції та профілактики порушень з боку кісткової системи. Більш широке застосування у дітей МКМ для прогнозування ОС на сьогодні обмежено доступністю нормативних та аналітичних даних.

У дітей та підлітків метаболізм кісткової тканини відрізняється від метаболізму дорослих, оскільки він передбачає як ріст, так і ремоделювання кісток, що свідчить про залежність концентрації МКМ від віку та статі [96-99, 104]. Тому використання МКМ у педіатричній клінічній практиці залишається обмеженим через ці численні особливості, що характерні для дітей [100-104].

Нещодавно, за результатами популяційних досліджень, було запропоновано референтні інтервали β -Cross Laps, остеокальцину і кісткової фосфатази для дітей і підлітків від 8 до 18 років, стратифікованих за віком (2-річний віковий діапазон) і стадією Таннера, на основі дослідження 762 учасників [105].

Ще в одному дослідженні 2024 року [106] також представлено аналіз середніх концентрацій МКМ у 355 здорових польських дітей та підлітків із

нормальною масою тіла (46,5% дівчат) віком від 1 до 18 років. Встановлено динаміку рівнів кісткових маркерів у дівчаток і хлопчиків та визначено позитивні кореляції між концентрацією МКМ (остеокальцину) та МЩК за даними денситометрії саме в пубертатному періоді.

Усі ці джерела варіабельності слід враховувати під час інтерпретації результатів ВТМ у скелеті, що розвивається. Загальна лужна фосфатаза (ЛФ) – фермент, що визначається в сироватці крові частіше у двох основних фракціях – печінкової і кісткової. ЛФ має і інші ізоферменти, що локалізовані у кишечнику, легенях, плаценті, нирках, селезінці.

В практичній медицині зазвичай визначається загальна активність ЛФ, але саме кістковий ізофермент ЛФ, або остеаза, синтезується і вивільняється остеобластами в процесі формування кісток [107].

Остеаза відображає активність остеобластів, що зумовлено активним процесом утворення кісток або стимуляцією остеобластів через надмірне руйнування кісткової тканини. Для диференціації походження лужної фосфатази (ЛФ) рекомендується визначати активність саме цього кісткового ізоферменту [104,108,109]. Доведено наявність зв'язку між остеопенією та остеазою, а її концентрація у дітей з ЮІА достовірно знижена [110].

Окрім того, доведено, що нормальний рівень загальної активності ЛФ не виключає наявності аномального ізоферментного патерну, зокрема у дітей. Тому розподіл ЛФ на окремі ізоферменти дає важливу додаткову інформацію, яка підвищує точність аналізу порівняно з рутинним визначенням загальної активності ЛФ [104,111].

Таким чином, розвиток остеопенії та остеопорозу у дітей з ЮІА є значною проблемою, яка вимагає уважного моніторингу та профілактики. Вибір методів діагностики залежить від доступності, вартості та безпеки для дитячого здоров'я. Використання комбінації методів, включаючи ДРА, ультразвукову

денситометрію та біохімічні маркери, може забезпечити комплексний підхід до оцінки стану кісткової тканини у пацієнтів з ЮІА.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дисертаційного дослідження та загальна характеристика груп пацієнтів

Дисертаційна робота підготовлена на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) у межах науково-дослідної роботи кафедри «Удосконалення діагностики та профілактики уражень кістково-м'язової системи у дітей із поширеними хронічними захворюваннями» (№ держреєстрації 0121U114363).

В дослідження всього було включено 147 дітей віком від 5 до 18 років з ЮІА, які перебували в 2020-2024 рр. на двох базах високоспеціалізованих педіатричних відділень (Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня № 6» Дніпропетровської міської ради, генеральний директор Кулик В.В., Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради», генеральний директор Власов О.О.), які є клінічними базами Дніпровського державного медичного університету (ректор – д. мед. н., академік НАМН України Перцева Т.О.).

Усі учасники дослідження (батьки та пацієнти) надали інформовану згоду на участь, обробку персональних даних та були ознайомлені з його метою та завданнями. Для кожного пацієнта було складено протокол дослідження, що включав перелік клінічних показників, лабораторних характеристик і даних функціональних обстежень.

Дизайн: відкрите, двоцентрове, проспективне, стратифікаційне, когортне дослідження.

Критерії включення: діти зі встановленим діагнозом ЮІА відповідно до критеріїв Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (International League of

Associations for Rheumatology – ILAR) [112], з клінічними варіантами: олігоартикулярний та поліартикулярний, вік 5-18 років, інформована згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення: системний варіант ЮІА, ювенільний анкілозуючий сакроілеїт або ентезит-асоційований артрит, супутні захворювання ендокринної системи, а саме захворювань паращитоподібної залози (гіпер- та гіпопаратиреоз, пухлини паращитоподібної залози), наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих та інших захворювань, що супроводжуються ураженням кістково-м'язової системи, захворювання нирок.

Клінічне обстеження та лікування дітей здійснювали згідно з клінічними рекомендаціями Американського коледжу ревматології/Фонду артрити з лікування ювенільного ідіопатичного артрити [113] та клінічної настанови «Ювенільний ідіопатичний артрит (ювенільний ревматоїдний артрит)» [114].

Проведення біомедичної експертизи. Дисертаційне дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання комісії етичного комітету ДДМУ №1 від 05 жовтня 2021 року), яка постановила наукове дослідження Маковійчука О. А. вважати таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біомедичним нормам роботи з хворими дитячого віку. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Законних представників дітей, яких залучено до дослідження, інформують про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими. Експерименти на людині не проводились.

Під нашим спостереженням знаходилось 147 дітей, хворих на ЮІА, які проходили стаціонарне обстеження в високоспеціалізованих педіатричних

відділеннях на базах КП “Регіональний медичний центр родинного здоров'я” ДОР та КНП “Міська дитяча клінічна лікарня 6” ДМР.

На першому етапі роботи всім дітям було проведено ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку, дебюту та тривалості ЮІА, клінічних особливостей та лікування захворювання, лабораторне та інструментальне обстеження (рис. 2.1).



Рис.2.1 Дизайн дослідження

На другому етапі роботи проведено аналіз результатів лабораторно-інструментальних досліджень (в т. ч. ультразвукової денситометрії, визначення концентрацій маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові) та розподіл пацієнтів на основі визначеною МЦК на дві підгрупи: діти з ОС (n=61) та діти без ОС (n=86), що були групами порівняння.

Третій етап роботи включав математично-статистичний аналіз з визначенням інформативності й специфічності окремих показників з наступною розробкою прогностичної моделі ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА. Останній етап включав формування висновків та практичних рекомендацій.

Характеристика пацієнтів за віком виглядала наступним чином: до 6 років – 38 пацієнтів (26,3 %), від 7 до 10 років – 38 пацієнтів (26,3 %), від 11 до 14 років – 29 пацієнтів (19,7 %), 15 років і старше – 42 пацієнти (28,6 %) (рис. 2.2).

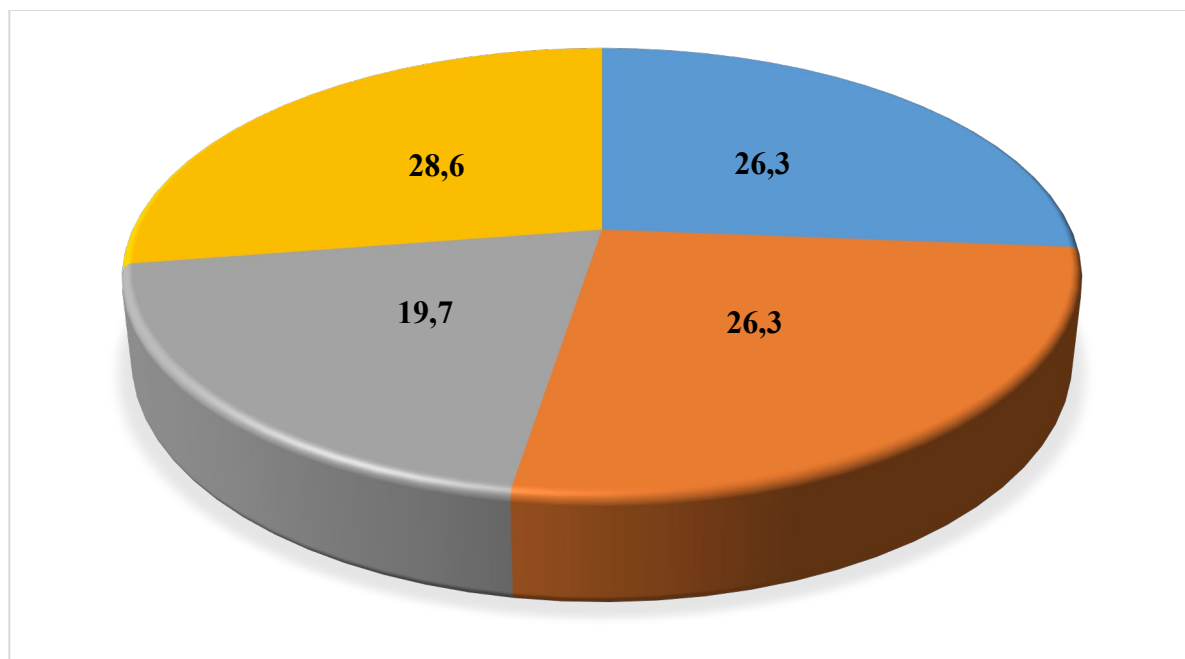


Рис. 2.2 Розподіл дітей з ЮІА в залежності від віку (%)

Середній вік дітей з олігоартикулярним варіантом склав $12,45 \pm 0,45$ років; дітей з поліартикулярним варіантом - $13,43 \pm 0,44$ років. Було дівчаток 94 (63,95%) та 53 хлопчика (36,05%). Вірогідних відмінностей за статтю та віком при різних

формах ЮІА не було визначено ($p>0,05$) (табл. 2.1)

Таблиця 2.1

Показники віку та статі при різних формах ЮІА

Ознака	Всі варіанти	Олігоартрит	Поліартрит
Вік дітей, роки	13,00	12,00	14,00
Me [25; 75]	[10,00; 16,00]	[9,00; 16,00]	[10,00; 17,00]
Жіноча стать, %	94 (63,95%)	47 (65,28%)	47 (62,67%)
Чоловіча стать, %	53 (36,05%)	25 (34,72%)	28 (37,33%)

Більше половини (56,0%) обстежених дітей з ЮІА були з поліартикулярним варіантом (з негативним ревматоїдним фактором), 44,0 % - із олігоартикулярним, до якого були включені діти як з персистуючим, так і розповсюдженим олігоартритом.

Також в кожній групі проведено розподіл дітей залежно від активності ЮІА, яка була встановлена за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) та CHAQ [115,116].

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам, що брали участь у дослідженні, було проведено комплексне загальноклінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження (огляд, оцінка фізичного розвитку, пальпація, перкусія, аускультация), а також лабораторно-інструментальні дослідження.

Проведення комплексної клінічної діагностики опорно-рухового апарату у дітей проводили за системою pGALS (paediatric Gait Arms Legs and Spine), який є надійним інструментом в оцінці стану і розподілу дітей із наявними його

порушеннями. Тривалість оцінки суглобів за рGALS складала близько 1-2 хвилин [117].

Для детальної оцінки активності артриту застосовували такі дані, як показники візуальної аналогової шкали (ВАШ) на думку лікаря і батьків, тривалість ранкової скутості, кількість активних суглобів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного білку (СРБ), розраховували індекс JADAS27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Scale) [116].

Найчастіше використовуються так звані «аналогові шкали болю», що передбачають співвідношення рівня болю з довжиною відрізка, який пацієнт визначає між позначками «відсутність болю» та «найсильніший біль» (візуальна аналогова шкала – ВАШ, Visual Analog Scale, VAS). Для оцінки больових відчуттів пацієнтові пропонується шкала, градуйована від 0 до 10 см. (рис. 2.2).



Рис. 2.2 Візуально-аналогова шкала

Рівень активності захворювання оцінювали за шкалою JADAS-27, підсумовуючи бали за такими критеріями (рис. 2.3): загальна оцінка лікаря за ВАШ (від 0 до 10 см), загальна оцінка батьків або самого пацієнта (якщо йому

більше восьми років) за ВАШ (від 0 до 10 см), аналіз стану 27 достовірних суглобів із підрахунком суглобів, уражених активним артритом (JADAS-27), а також рівень ШОЕ, визначений за методом Вестергрена, або концентрація СРБ.

Суглоб з активним артритом визначався як:

- суглоб з наявністю випоту, тобто візуалізується набряк;
- суглоб з болем при пальпації / русі та з порушенням функції;
- суглоб з наявністю випоту, болем при пальпації/русі та з порушенням функції.

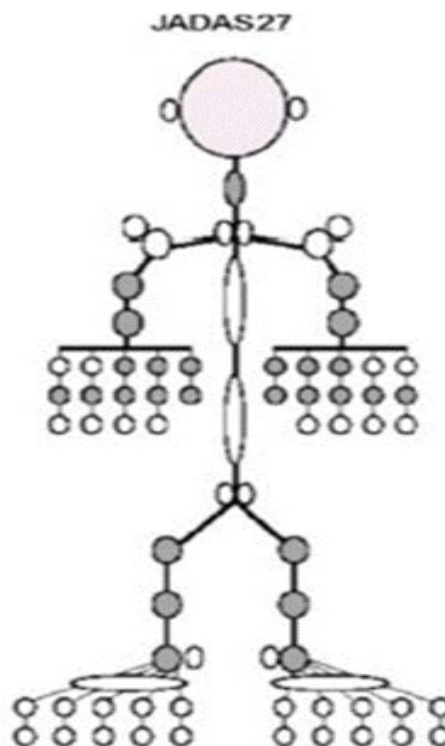


Рис. 2.3 Схематичне зображення переліку суглобів (зафарбовані сірим кольором) для підрахунку кількості тих, які мають активні артрити на момент огляду, за шкалою JADAS-27

Таким чином, суглоб, який проявляється лише болем або лише порушенням функції, не вважається суглобом з активним артритом, оскільки це може бути наслідком перебігу хвороби та свідчити про розвиток вторинного остеоартриту.

Ступінь активності ревматологічного процесу визначається за сумою балів, отриманих за чотирма вищезгаданими показниками, з мінімальним значенням 0 та максимальним – 57 балів. Інтерпретація результатів у разі персистуючого олігоартриту: 0–1,5 балів – ремісія, 1,6–3,7 балів – низька активність, 3,8–16,2 балів – висока активність; у разі поліартриту: 0–2,6 балів – ремісія, 2,7–4,9 балів – низька активність, 5,0–18,9 балів – висока активність [118].

Оцінку функціональних можливостей дітей із ЮІА проводили методом анкетування за опитувальником CHAQ (The Childhood Health Assessment Questionnaire) [119], який пройшов процес валідації в Україні, підтвердивши свою надійність, чутливість і адаптованість для українських дітей. Анкета містить 30 запитань, згрупованих у 8 розділів, що відображають основні труднощі в повсякденній діяльності: «одягання та догляд», «піднімання», «прийом їжі», «пересування», «гігієна», «діапазон рухів», «дрібна моторика» та «виконання доручень, хатні справи та ігри».

Для кожного запитання передбачено вибір одного з п'яти варіантів відповідей: «без зусиль», «із незначними труднощами», «зі значними труднощами», «не може виконати» або «не виконує через вік». Останній варіант використовується у випадках, коли дія неможлива через вік дитини, а не через хворобу, тому цей пункт не враховується при розрахунку функціональної здатності.

Кожна категорія опитувальника CHAQ оцінювалася за бальною шкалою Лікерта від 0 до 3 балів, де відповідь «без зусиль» – 0 балів, «з деякими зусиллями» – 1 бал, «зі значними зусиллями» – 2 бали, «не може виконати» – 3 бали. В кожній категорії обирався максимальний бал.

Формула підрахунку ІФН за CHAQ: $ІФН = (K1 + K2 + K3 \dots + K8) / n$, де: K1, K2, K3 ... K8 – бальне значення за категорію; n – кількість категорій, що отримали бальні значення (максимально n=8).

Отримане значення округлювалося до сотих. Індекс функціональної недостатності варіюється від 0 до 3 балів: 0 балів – немає функціональних порушень; 0 – 0,13 балів – мінімальні функціональні порушення; 0,14 – 0,63 балів – мінімальні/помірні функціональні порушення; 0,64 – 1,75 балів – помірні функціональні порушення; > 1,75 балів – виражені функціональні порушення.

Всім дітям було проведено загальний аналіз крові, що включав визначення за допомогою геманалізатора Micros-60 рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів. Також оцінювали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), показники гострої фази запалення (С-реактивний білок – СРБ, г/л), імунологічні маркери (ревматоїдний фактор – РФ) та рівень антинуклеарних антитіл (ANA, МО).

Оцінка функції нирок здійснювалася на основі лабораторних досліджень, що включали загальний аналіз сечі та біохімічні показники. Загальний аналіз сечі включав оцінку кольору, прозорості, визначення відносної щільності, рН, вмісту білка, концентрації глюкози і кетонових тіл, а також дослідження сечового осаду (підраховувалась кількість лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів і кристалів солей, відносна щільність (питома вага)). Серед біохімічних показників визначали рівень концентрації креатиніну.

Рівень вітаміну Д в сироватці крові вимірювався шляхом визначення його метаболіту – 25-гидроксивітаміна Д (25(ОН)Д), що є основною циркулюючою формою вітаміну Д з періодом напіввиведення із кровотоку 2-3 тижні, тому вважається найкращим індикатором для моніторингу статусу вітаміну Д.

Вміст 25(ОН)Д у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу згідно з інструкцією виробника, на аналізаторі ER500 (Sinnova, КНР). Рівень нижчий за 20,0 нг/мл – вважався дефіцитом; від 20,0 до 30,0 нг/мл – недостатністю; від 30,0 до 50,0 нг/мл – нормальним рівнем, що відповідає оптимальному статусу вітаміну D; від 50 до 100 нг/мл – високим рівнем [120].

Визначення загальної лужної фосфатази (ЛФ) виконували за допомогою колориметричного методу. Діапазон вимірювань: від 5. Одиниця виміру: одиниць на літр.

Маркерами оцінки стану кісткового метаболізму були обрані: кістково-лужна фосфатаза (остеаза), маркер остеорезорбції b-Cross Laps, маркер остеосинтезу osteocalcin.

Кістково-лужна фосфатаза (остеаза) визначалась за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. Діапазон вимірювань: 0.7 – 900. Одиниця виміру: мікрограм на літр.

Маркер остеорезорбції b-Cross Laps визначали у сироватці крові також за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. Діапазон вимірів: 0.02 - 22.77. Одиниця виміру: нанограм на мілілітр.

Маркер остеосинтезу osteocalcin визначали методом хемілюмінесцентний імуноаналізу, з діапазоном вимірювань: 2 – 100. Одиниця виміру: нанограм на мілілітр.

Рівень ПТГ в сироватці крові визначався методом імунохемілюмінесценції з використанням аналізатору Immulite 2000, Siemens та Cobas 6000, Roche Diagnostics (Switzerland). Нормальними показниками вважалися рівні від 15 птг/мл до 65 птг/мл .

Вміст іонізованого кальцію вимірювався іон-селективним методом за допомогою аналізатору AVL 9180, Rosh. Нормальними рівнями вважалися 1,13-1,32 ммоль/л. Рівень фосфору органічного визначався кінетичним методом, з молібдатом, з використанням аналізатору BA-400, BioSystems, Іспанія. За нормальні показники приймалися 0,8-1,45 ммоль/л.

Пацієнтам з ЮІА проводився ультразвуковий скринінг суглобів із оцінкою синовііту за критеріями EULAR-OMERACT [121] за допомогою апарата «Siemens» Acuson s3000 (Німеччина).

Крім того, всім дітям проводилась оцінка МЩКТ за допомогою ультразвукового денситометра Sunlight Omnisense 9000 (рис. 2.4). Для оцінки МЩКТ визначали абсолютну швидкість звуку (ШЗ), що вимірюється у метрах за секунду (м/с), та Z-критерій – різницю між отриманим значенням ШЗ у пацієнта та піковим середнім значенням ШЗ для популяції (одного з пацієнтом віку і однієї статі), що виражається в одиницях стандартного відхилення популяції. За даними ВООЗ, значення Z-критерію вище за -1,0 свідчить про нормальну МЩКТ. Значення Z-критерію від -1,1 до -2,5 вказує на ОС, а Z-критерій нижче -2,5 є показником наявності ОП [88,104]. У сучасних настановах ISCD (2019) для педіатрів акцент зроблено на показнику Z-score -2,0 SD та менше, який визначають як «діапазон, нижчий за очікуваний для відповідного віку», і лише за наявності декількох неенергетичних переломів рекомендовано вживання терміну «остеопороз» у дитячому віці. Разом із тим, фахівці ISCD не виключають наявності змін мінеральної щільності кісток при значеннях Z-score більших за -2,0 [85,89,122].

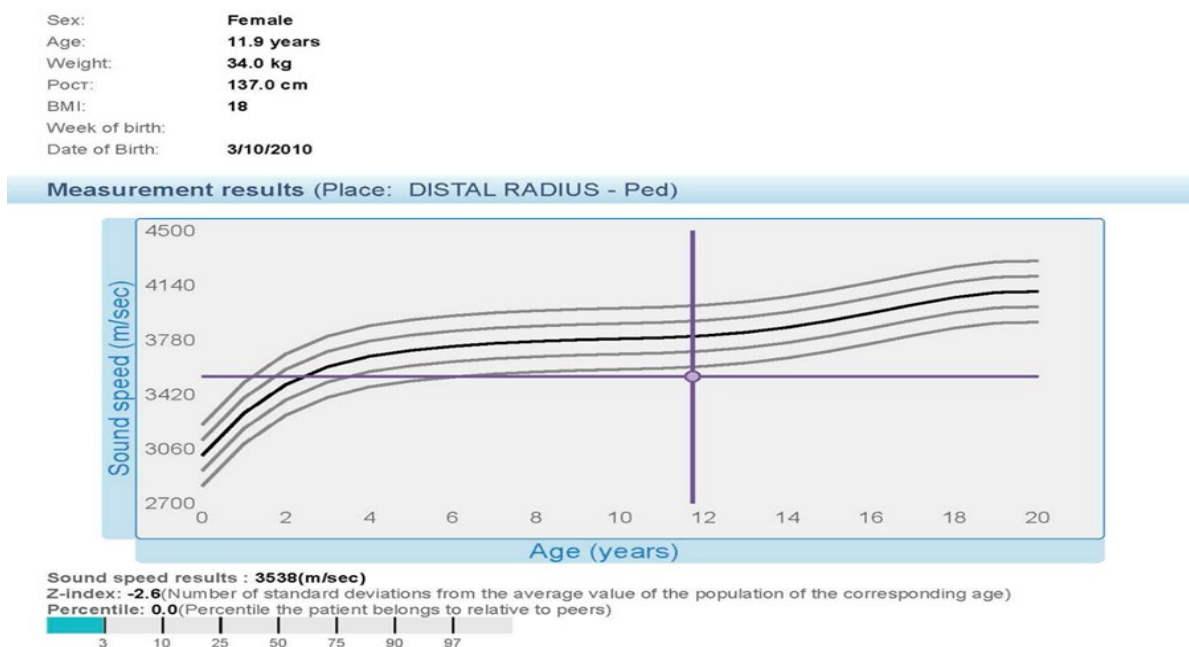


Рис. 2.4 Приклад візуалізації результатів ультразвукової денситометрії у пацієнта з ЮІА

До сучасних критеріїв встановлення діагнозу ОП за даними Міжнародного товариства клінічної денситометрії є: поєднанням Z -показника мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) ≤ -2 і клінічно значущої історії переломів, яка визначається як наявність будь-якого з двох або більше переломів довгих кісток у віці до 10 років або три або більше переломів довгих кісток у будь-якому віці до 19 років; або (2) один або більше компресійних переломів хребців, що відбуваються без високоенергетичної травми або місцевого захворювання, незалежно від Z -показника МЩКТ. В нашому дослідженні всі діти з Z -показника МЩКТ ≤ -2 за даними УД та при наявності інших клінічних показань або факторів ризику направлялись на рентгенологічну абсорбційну денситометрію в умовах діагностичного відділення лікарні.

Статистична обробка отриманих результатів здійснена за допомогою програм “STATISTICA v. 6.1” (Statsoft Inc., США) (ліцензійний номер – AGAR909E415822FA) та MedCalc (безкоштовна пробна версія) із використанням описових та аналітичних методів аналізу [123- 125].

Перевірку гіпотези щодо нормальності розподілу здійснювали за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Залежно від характеру розподілу застосовували параметричні або непараметричні методи з визначенням кількості спостережень (n), середнього значення (M), стандартної похибки середнього (m), стандартного відхилення (SD), довірчого інтервалу (95% ДІ), медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (25–75%).

Визначення вірогідності відмінностей середніх значень для незв’язаних груп здійснювалося відповідно до закону розподілу за критеріями Стьюдента (t) та Манна-Уїтні (U), для зв’язаних – за критерієм Вілкоксона (W). Множинне порівняння незалежних вибірок проводилося за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уоллеса (H), а залежних вибірок – за тестом ANOVA Фрідмана. Аналіз відносних величин здійснювався за критерієм Хі-квадрат (χ^2) та двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ). Пропущені дані

виключалися з аналізу під час обчислення медіан, квантилів, кореляційного аналізу та порівняння груп. При розрахунку частки пацієнтів із певною ознакою у групах (у відсотках) попередньо виключалися пропущені дані, що дозволяло отримати валідну частку пацієнтів із відповідною ознакою.

Кореляційний аналіз між двома безперервними кількісними показниками з нормальним розподілом здійснювався шляхом обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r_{xy}). Для оцінки зв'язку між безперервним кількісним та порядковим показником, а також між двома кількісними показниками з ненормальним розподілом, застосовували ранговий кореляційний аналіз Спірмена (R). Напрямок кореляційного зв'язку визначався як прямий при позитивному значенні R та зворотний – при негативному значенні R. Зв'язок вважався сильним при $R \geq 0,7$, середнім – у діапазоні 0,3–0,69, слабким – 0–0,29.

Визначення предикторів розвитку ОС у дітей з ЮІА здійснювали за допомогою уніваріантної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Надалі статистично значущі предиктори включали до множинної логістичної регресійної моделі, з якої за допомогою зворотного покрокового методу поступово виключали показники зі значенням $p > 0,10$, доки всі предиктори у моделі не мали значення $p < 0,10$.

Для оцінки дискримінаційної значущості різних показників у прогнозуванні ризику розвитку остеопенії застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic), визначаючи оптимальну точку відсікання (cutoff), площу під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) та операційні характеристики критерію, такі як чутливість і специфічність. Порівняння ROC-кривих здійснювали за методикою DeLong та співавт. [126].

Точка відсікання визначалася на основі значення предиктора з найвищим індексом Йодена, що є сумою специфічності та чутливості, забезпечуючи максимально точну класифікацію спостережень [127].

Для розробки прогностичних моделей використовували метод бінарної логістичної регресії, що дає змогу кількісно оцінити ймовірність розвитку ОС на основі сукупної оцінки кількох предикторів [128,129]. Для визначення внеску кожного предиктора у прогноз (у балах) та оцінки його інформативності використовували методи Вальда і Кульбака. Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 0,05$, значення $p < 0,10$ розглядали як тенденцію.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

3.1. Клініко-анамнестичні та лабораторно-функціональні характеристики дітей з ювенільним ідіопатичним артритом в залежності від форми та тяжкості перебігу захворювання

Проведений ретроспективний аналіз 147 історій дітей хворих на ЮІА в період 2020-2024 років. Серед обстежених дітей було 94 (63,95 %) дівчаток та 53 (36,05%) хлопчика.

Середній вік дебюту захворювання у дітей з ЮІА склав 6,0 [2,8; 11,0] років та достовірно не різнився у хворих з олігоартикулярним та поліартикулярним варіантами захворювання (5,00 [2,0; 10,5] проти 6,0 [3,0; 10,9] років, $p > 0,05$). Термін встановлення діагнозу ЮІА від дебюту захворювання для всіх пацієнтів складав 5,0 [4,0; 21,0] місяців. Особливо цікавим було те, що термін встановлення діагнозу у пацієнтів з поліартритом був значно більшим, ніж у пацієнтів з олігоартритом (9,5 [3,8; 21,3] проти 4,0 [4,0; 6,0] місяців відповідно, $p < 0,001$). Даний факт можна пояснити множинністю захворювань із болями в суглобах, невідомою етіологією багатьох з них, схожою клінічною симптоматикою на ранніх етапах патологічного процесу та протягом тривалого періоду часу [Havele SA, Clark AK, Oboite M, 2021]. Середній стаж захворювання для всіх пацієнтів з ЮІА склав 53,0 [36,0; 84,0] місяців. При цьому у пацієнтів з олігоартритом середній стаж захворювання був достовірно більше, ніж у пацієнтів з поліартритом та складав 59,0 [36,0; 77,0] проти 48,00 [36,00; 84,00] місяців ($p < 0,001$) (табл. 3.1).

**Середні значення віку дебюту захворювання, тривалості
встановлення діагнозу, стажу захворювання в залежності від форми ЮІА**

Ознака	Всі варіанти (n=147)	Олігоартикулярний варіант (n=72)	Поліартикулярний варіант (n=75)
Вік дебюту захворювання, роки, $M \pm m$, $Me [25; 75]$	$6,59 \pm 4,42$ 6,00 [2,81; 10,96]	$6,44 \pm 4,78$ 5,00 [2,00; 10,50]	$6,74 \pm 4,08$ 6,00 [3,00; 10,91]
Термін встановлення діагнозу ЮІА від дебюту, міс, $M \pm m$, $Me [25; 75]$	$16,88 \pm 14,30$ 5,00 [4,00; 21,00]	$8,00 \pm 3,46^*$ 4,00 [4,00; 6,00]	$20,58 \pm 17,96$ 9,50 [3,75; 21,25]
Тривалість ЮІА, міс, $M \pm m$, $Me [25; 75]$	$63,41 \pm 39,37$ 53,00 [36,00; 84,00]	$63,29 \pm 37,99$ 59,00 [36,00; 77,00]	$63,54 \pm 41,06$ 48,00 [36,00; 84,00]

Примітка: * - $p < 0,05$

Аналіз етіологічних чинників, що можуть бути причиною дебюту захворювання показав, що у хворих на ЮІА найчастіше був зареєстрований інфекційний фактор, а саме наявність вогнищ хронічних інфекцій (тонзиліт, аденоїдит, риносинусит та інші) - 53,7 % ($p < 0,05$). У 38,8 % осіб дебюту захворювання передувала травма суглобів. Однак, у 7,5 % хворих причинний фактор розвитку артриту не вдалося встановити (рис. 3.2).

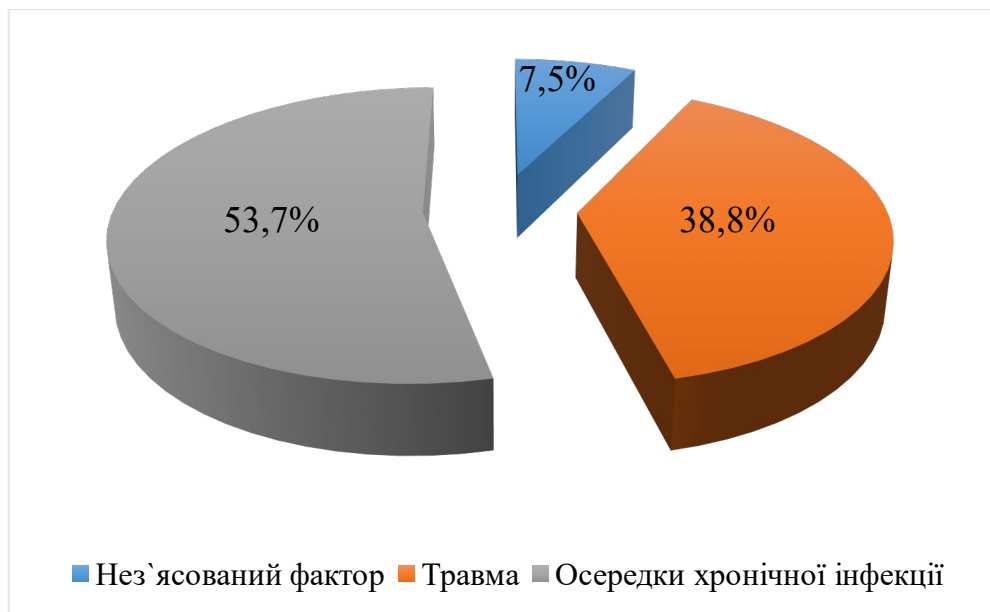


Рис 3.2 Фактори ризику розвитку ЮІА (частота, %)

Оцінка розподілу пацієнтів по ступеню активності ЮІА за шкалою JADAS-27 показала, що найбільшу частку (73,2%) склали пацієнти в періоді ремісії захворювання (рис.3.3). Не виявлено достовірної різниці за активністю захворювання серед дітей з оліго- та поліартритом.

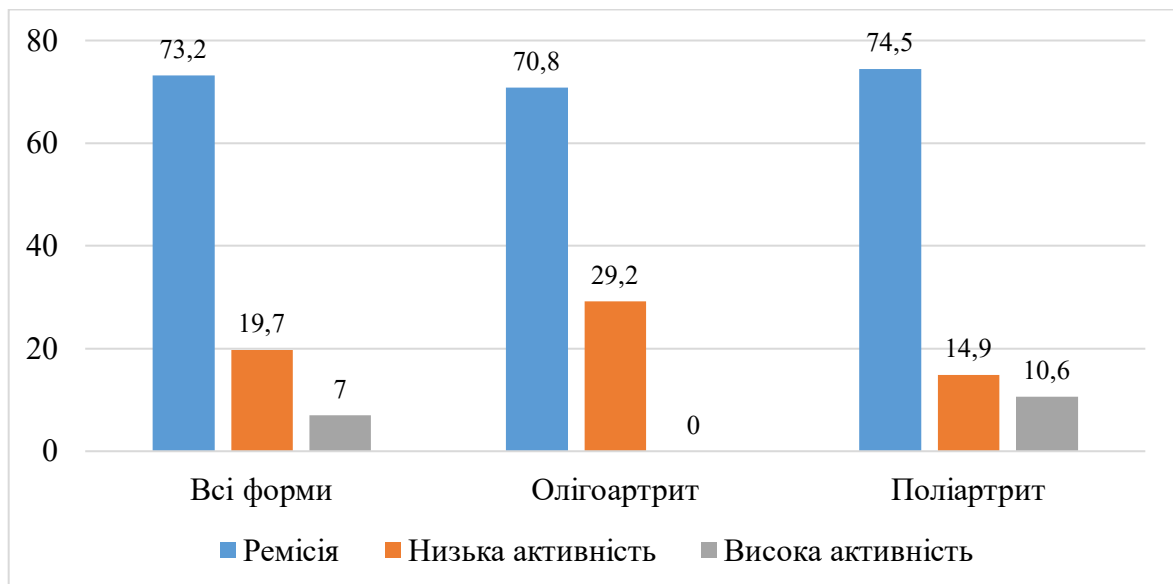


Рис 3.3 Розподіл пацієнтів за ступенем активності захворювання за шкалою JADAS-27

Слід зазначити, що висока активність захворювання була зареєстрована лише у 10,6 % дітей з поліартикулярним варіантом, що можна пояснити множинністю ураження суглобів.

Серологічні показники є важливим критерієм для оцінки перебігу ЮІА та прогнозування його розвитку. У ході дослідження було проаналізовано рівень антинуклеарних антитіл (АНА), ревматоїдного фактору (РФ), лейкоцитарного антигену людини В27 (HLA В-27) у дітей із різними клінічними формами ЮІА. Аналіз отриманих даних показав, що позитивний титр АНА достовірно частіше зустрічався у дітей з олігоартритом, аніж у дітей з поліартритом (45,0 % проти 20,0 %; $p < 0,05$), що свідчить про більш виражену автоімунну відповідь у даної групи пацієнтів. Рівень серологічної позитивності по РФ становив 3 %, причому більшість позитивних випадків спостерігалася серед дітей з поліартикулярним варіантом. Це підтверджує існуючі дані про те, що поліартрит частіше асоціюється з наявністю РФ і може мати подібні риси з серопозитивним ревматоїдним артритом у дорослих. Носійство HLA В-27 зустрічалося у 24,0 % у дітей з ЮІА, що може бути маркером підвищеного ризику тяжкого перебігу ЮІА та розвитку хронічних ускладнень.

При аналізі основних клінічних симптомів у пацієнтів із ЮІА найбільш поширеними скаргами були загальна втома (42,2 %) та ранкова скутість (36,7 %), тоді як при об'єктивному огляді найчастіше спостерігалася деформація суглобів (52,4 %).

Серед пацієнтів з олігоартритом найчастіше реєструвалися загальна втома (31,9 %), ранкова скутість (27,8 %) та артралгія (23,6 %), що не демонстрували суттєвих відмінностей у порівнянні з пацієнтами, які мали поліартрит. Водночас у дітей з поліартритом на відміну від хворих з олігоартритом достовірно частіше ($p < 0,05$) відмічалися деформація суглобів (65,3 %), загальна втома (52,0 %) та порушення ходи (48,0 %) (рис. 3.4).

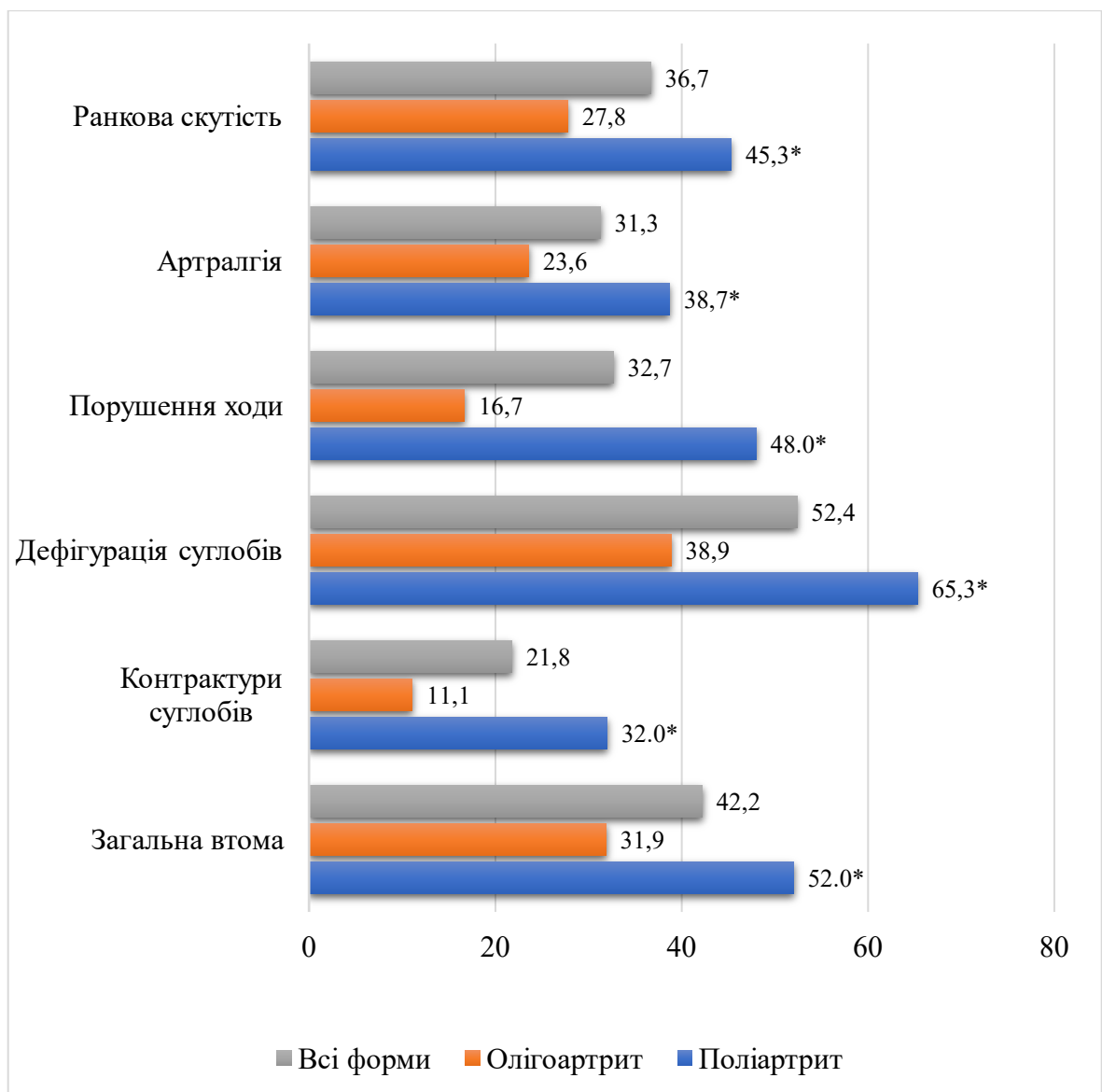


Рис. 3.4 Частота клінічних проявів суглобового синдрому в дебюті захворювання у хворих з різними варіантами перебігу ЮІА (%).

У структурі суглобового ураження на початковому етапі захворювання найбільш часто реєструвалося ураження колінних суглобів (73,5 %). При цьому ураження колінних суглобів достовірно частіше спостерігалось у пацієнтів з олігоартритом, аніж з поліартритом (83,3 % проти 64,0 %; $p < 0,05$).

Серед пацієнтів із поліартритом найчастіше уражалися ліктьові (18,7 % проти 6,9 %; $p < 0,05$), плечові (10,7 % проти 2,8 %; $p < 0,05$), променево-зап'ястні

(21,3 % проти 8,3 %; $p<0,05$), міжфалангові суглоби кистей (28,0 % проти 6,9 %; $p<0,05$) та стоп (26,7 % проти 0,0 %; $p<0,05$) (рис. 3.5).

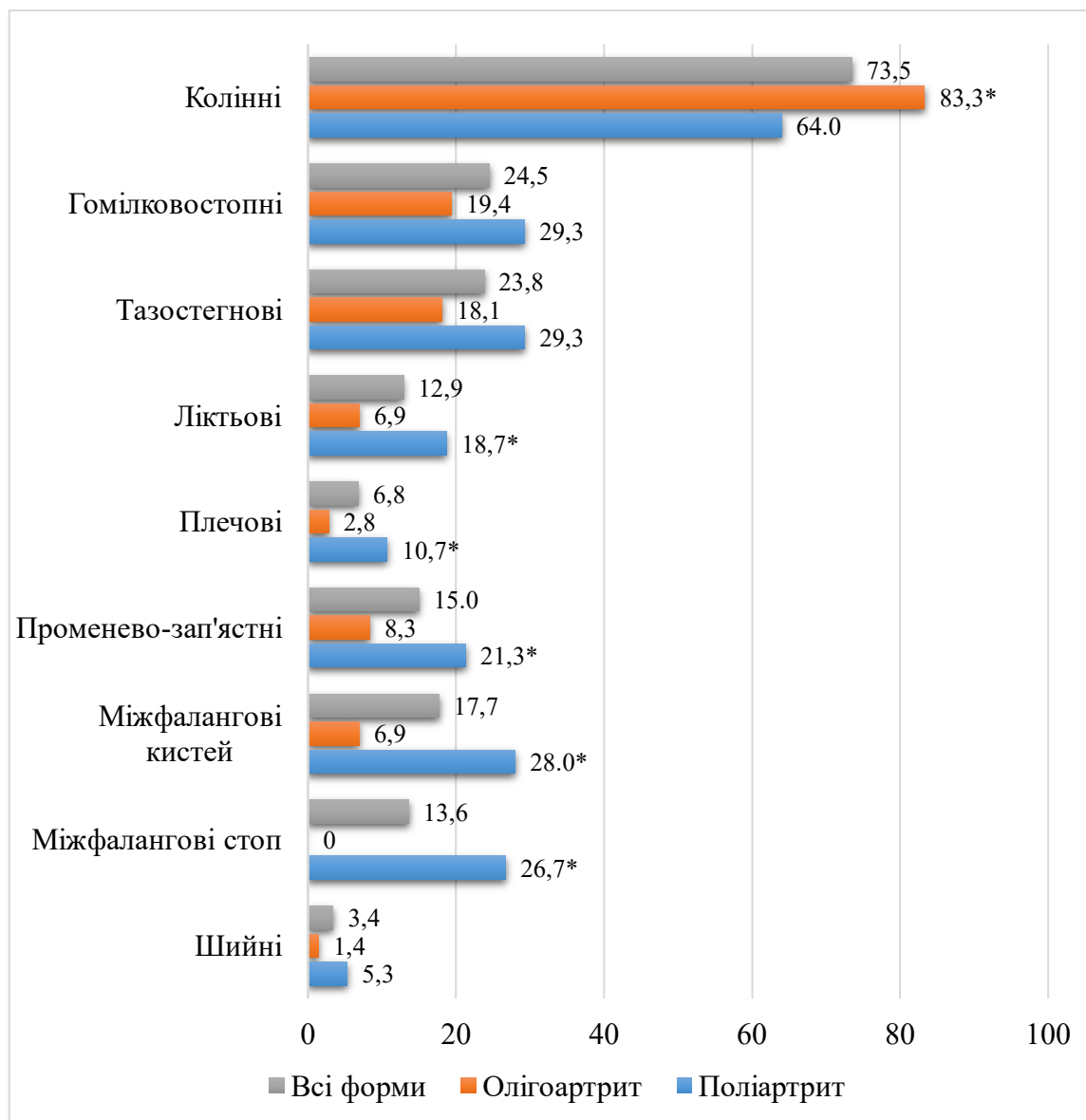


Рис. 3.5 Частота уражень окремих груп суглобів у дітей з ЮІА в дебюті захворювання (%)

На момент обстеження (рис. 3.6) відсутність суглобового синдрому було зафіксовано у 108 дітей (73,3 %), що можна пояснити стійкою ремісією у пацієнтів. Аналіз структури суглобового ураження на момент включення в дослідження не виявив достовірних відмінностей між групами суглобів у

порівнянні з початковими проявами захворювання ($p>0,05$). Найбільш частими залишковими змінами характеризувалося ураження колінних суглобів у дітей як з поліартритом (60,0 %), так і з олігоартритом (57,3 %). Водночас ураження тазостегнових, ліктьових і плечових суглобів на момент обстеження не було діагностовано в жодному з випадків.

У дітей з поліартритом на момент огляду достовірно частіше спостерігалось ураження променево-зап'ястних (12,3 % проти 0,0 %; $p<0,05$) та міжфалангових суглобів кистей (20,4 % проти 0,0 %; $p<0,05$).

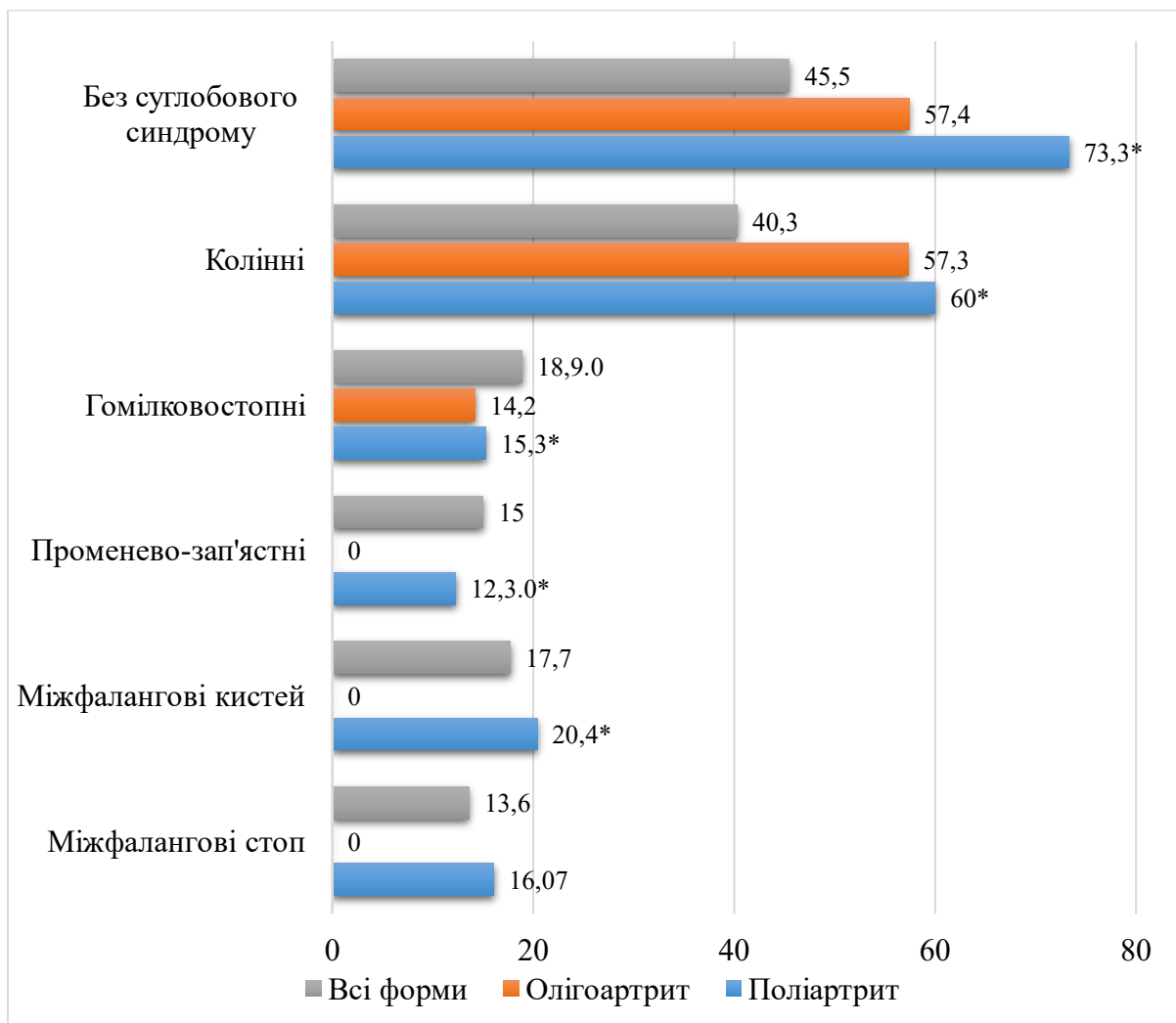


Рис.3.6 Частота уражень окремих груп суглобів у дітей з ЮІА на момент обстеження (%)

Оцінка фізичного розвитку [130] показала, що 38 (25,9 %) дітей з ЮІА мали зріст нижче середніх вікових показників (M нижче $-1,1 \sigma$), 7 (4,8 %) дітей – вище середніх (M вище $+1,1 \sigma$). У 102 (59,3 %) дітей зріст знаходився в межах середніх вікових значень ($M \pm 1 \sigma$). Середні показники індексу маси тіла (ІМТ) склали 17,7 (17,2-18,2) $\text{кг}/\text{м}^2$, не виявлено достовірної різниці ІМТ ($p > 0,05$).

Для оцінки функціональної здатності дітей із ЮІА застосовували опитувальник CHAQ. Встановлено, що середня оцінка за шкалою CHAQ склала 0,11 (0,08-0,14) балів. Оцінка болю пацієнтом за шкалою ВАШ становила $20,0 \pm 21,4$ (10; 0-39) балів. За результатами опитування у 19,7 % пацієнтів не виявлено функціональних порушень, мінімальні функціональні порушення діагностовано у 45,1 % пацієнтів, мінімальні/помірні порушення – у 32,4 % та помірні функціональні порушення – у 2,8 %. Мінімальні функціональні порушення за шкалою CHAQ (рис. 3.7) частіше реєструвалися у дітей з олігоартикулярним варіантом захворювання, аніж у дітей з поліарттикулярним варіантом (58,3 % проти 38,3 %; $p < 0,05$).

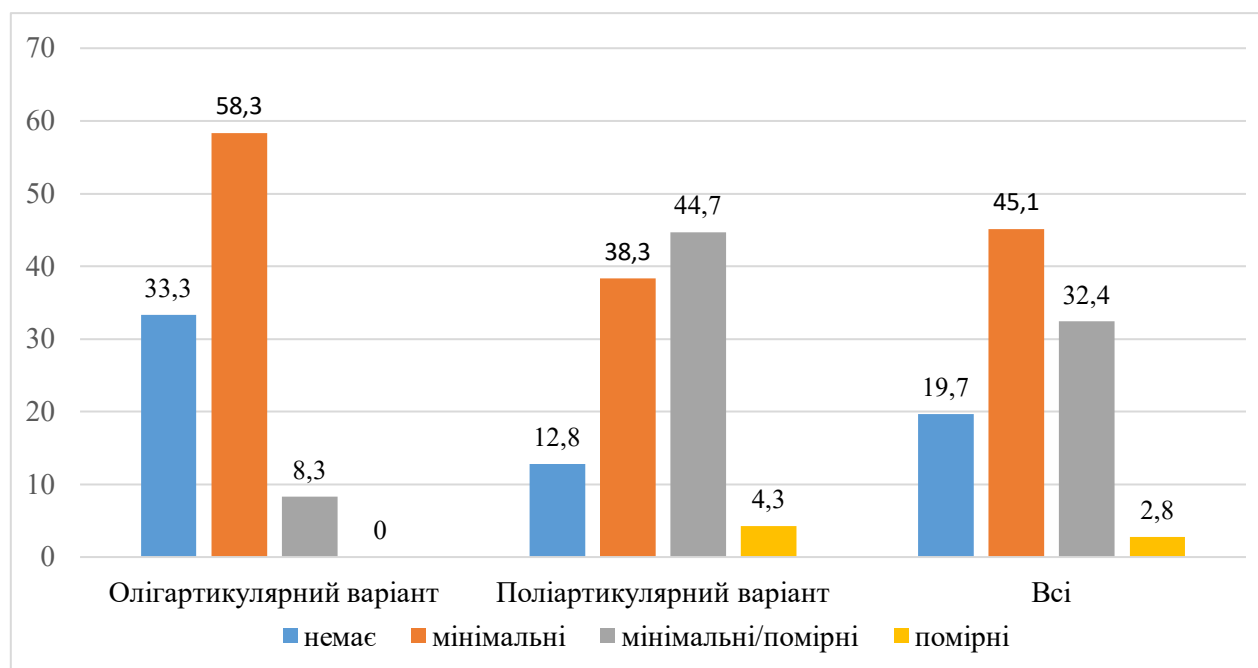


Рис.3.7 Частота (%) і рівень функціональних порушень за шкалою CHAQ в залежності від варіанту ЮІА

У дітей з поліартикулярним варіантом частіше реєструвалась мінімальні/помірні порушення (44,7 % проти 32,4 %; $p < 0,05$). Отже, найменша частка дітей без функціональних порушень спостерігалася саме серед пацієнтів із поліартритом.

Проведено аналіз лікування, яке отримували пацієнти з ЮІА. Згідно з сучасними міжнародними та національними протоколами лікування ЮІА, «золотим» стандартом терапії є призначення метотрексату (MTX) – основного базисного препарату. MTX належить до групи хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАРП) і має високу ефективність у контролі запального процесу, що дозволяє запобігати прогресуванню уражень суглобів та покращувати якість життя пацієнтів. Застосування MTX сприяє зменшенню активності запалення, зниженню рівня прозапальних цитокінів та уповільненню розвитку ерозивних змін у суглобах. Завдяки сучасним терапевтичним підходам у більшості пацієнтів вдається досягти стійкої клінічної ремісії, що суттєво покращує віддалені наслідки захворювання та запобігає інвалідизації. Окрім MTX, у випадках недостатньої ефективності або резистентності до терапії, застосовують біологічні препарати (інгібітори фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-1 та 6 та інших медіаторів запалення), що дає змогу персоналізувати лікування відповідно до клінічного перебігу захворювання.

На момент проведення дослідження всі пацієнти отримували MTX у відповідних вікових та терапевтичних дозах. З метою зменшення побічних ефектів та покращення переносимості лікування пацієнтам призначалася супровідна терапія фолієвою кислотою, що сприяє зниженню ризику гепатотоксичності, мієлосупресії та інших ускладнень, пов'язаних із застосуванням метотрексату. Пацієнти, які отримували лікування MTX, були розподілені на групи залежно від дозування призначення препарату, що визначався кількістю засобу на одиницю площі поверхні тіла ($\text{мг}/\text{м}^2$). Такий підхід до дозування дозволяє забезпечити індивідуалізоване лікування,

враховуючи особливості метаболізму препарату у дітей різного віку та фізіологічних параметрів.

Розподіл хворих за режимом дозування МТХ був наступним: 10,0-12,4 мг/м² отримували 22 дитини (15,0 %), 12,5 – 15 мг/м² – 74 дитини (50,0 %), 15,0 – 17,5 мг/м² – 44 дитини (30,0 %), 17,5 - 20 мг/м² – 7 дітей (5,0 %). Близько 75,0 % дітей отримували МТХ підшкірно, 25,0 % – перорально. Між тим, достовірної різниці щодо шляху введення МТХ в групах обстежених не було ($p>0,05$).

Проаналізовано тривалість прийому основної базисної терапії. Встановлено, що середня тривалість застосування МТХ склала $3,7\pm 2,1$ (3; 2-5) років та не залежала від клінічного варіанту ЮІА. Кількість дітей з ЮІА, тривалість застосування МТХ у яких була до 1 року, склала 11 осіб, від 1 до 3-х років - 76, від 4 до 6 років – 38, більше 5 років – 22 особи.

Використання імунобіологічної терапії у дітей, хворих на ЮІА, варіює залежно від клінічного варіанту захворювання. Зокрема, частка пацієнтів, які отримували імунобіологічну терапію, була нижчою серед дітей з олігоартритом (58,3 %) порівняно з групою пацієнтів, хворих на поліартрит (64,0 %). Це зумовлено відмінностями у перебігу захворювання, рівнем запальної активності та необхідністю застосування таргетного лікування. Аналіз отриманих даних дозволяє оцінити ефективність та доцільність використання імунобіологічних препаратів (ІБП) у різних формах ЮІА, що є важливим для оптимізації терапевтичної стратегії. Серед ІБП 68 дітей отримували адаліумаб (інгібітор TNF-а) та 22 дитини – етанерцепт (інгібітор TNF-а). Використання глюкокортикостероїдів у обстежених пацієнтів було лише в анамнезі, томі ці дані не були взяті до уваги.

При інструментальному дослідженні суглобового синдрому рентгенографічні зміни були зареєстровані у 44,4 % (21,5–67,4) випадків (табл. 3.1.2). Цікаво відзначити, що в групі пацієнтів із поліартритом ці зміни

фіксувалися достовірно частіше, що можна пояснити множинністю ураження суглобів ($p < 0,05$).

Згідно з клінічними настановами щодо діагностики та лікування ЮІА, усім пацієнтам було проведено скринінгове ультразвукове дослідження суглобів із подальшою оцінкою синовііту за шкалою EULAR-OMERACT (табл. 3.2). Більша частина (79,0 %) дітей мали ступінь синовііту 0 (Grade 0), що підтверджувало ремісію ЮІА та корелювало з рівнем активності захворювання за шкалою JADAS 27.

Таблиця 3.2

Частота інструментальних проявів суглобового синдрому у хворих з різними варіантами перебігу ЮІА

Ознаки	Всі форми (n=147)	Олігоартрит (n=72)	Поліартрит (n=75)	p
Рентгенологічні ознаки суглобового синдрому, частота (95 % ДІ)	44,4 (21,5-67,4)	33,3 (0,0-71,1)	50,0 (21,7-78,3)	$>0,05$
Оцінювання синовііту за критеріями EULAR-OMERACT (за даними УЗД)				
Grade 0, %	79,0	70,8	74,5	$>0,05$
Grade 1, %	15,7	15,2	14,9	$>0,05$
Grade 2, %	3,0	0	3,0	$>0,05$
Grade 3, %	0	0	0	$>0,05$

Синовіїт Grade 1 ступеня був зареєстрований у 15,7 % хворих та з однаковою частотою спостерігався у дітей з полі- та олігоартритом (14,9 % проти

15,2 %; $p > 0,05$) (табл. 3.3). Синовіт Grade 2 спостерігався у 3,0 % обстежених дітей з поліартикулярним варіантом захворювання, що свідчить про наявність більш вираженого запального процесу. Синовіт Grade 3 не зафіксовано в жодному випадку.

Лабораторні методи дослідження пацієнтів з ЮІА включали оцінку кальцієвого гомеостазу та вітамін Д статусу.

Для оцінки кальцієвого гомеостазу у пацієнтів із ЮІА проводилося визначення рівня загального та іонізованого кальцію в сироватці крові. Дослідження рівня кальцію у дітей із різними варіантами перебігу ЮІА дозволяє оцінити можливі порушення мінерального обміну, ризики остеопенії та ОП, що є важливим для розробки персоналізованих підходів до терапії та профілактики ускладнень. Так, середній рівень загального кальцію в сироватці крові у обстежених пацієнтів склав 2,5 [2,2; 2,6] ммоль/л. У дітей з олігоартритом цей показник склав 2,5 [2,2; 2,5] ммоль/л, тоді як у групі пацієнтів із поліартритом – 2,3 [2,4; 2,6] ммоль/л (рис. 3.8).

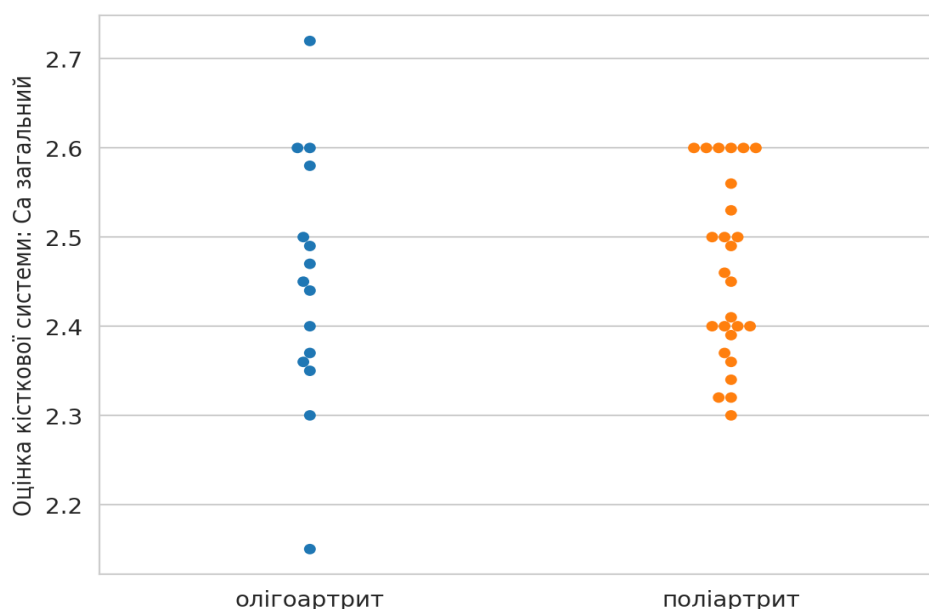


Рис. 3.8 Середній вміст загального кальцію в сироватці крові дітей із різними варіантами перебігу ЮІА

Середнє значення іонізованого кальцію в сироватці крові у хворих на ЮІА склало 1,3 [1,0; 1,3] ммоль/л. Не виявлено достовірної різниці середнього значення іонізованого кальцію в сироватці крові між різними варіантами ЮІА. Так, у дітей з олігоартритом середнє значення іонізованого кальцію в сироватці крові було 1,3 [1,2; 1,3] ммоль/л, у дітей з поліартритом – 1,1 [1,0; 1,2] ммоль/л.

Паратиреоїдний гормон (ПТГ) є ключовим регулятором кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму. Проведене нами дослідження показало, що середнє значення ПТГ у хворих на ЮІА було 37,6 [14,0; 48,9] нг/мл. У дітей з олігоартритом середнє значення ПТГ було 41,1 [14,0; 72,4] нг/мл, у дітей з поліартритом – 30,9 [14,6; 43,1] нг/мл, але різниця не була вірогідною (рис. 3.9).

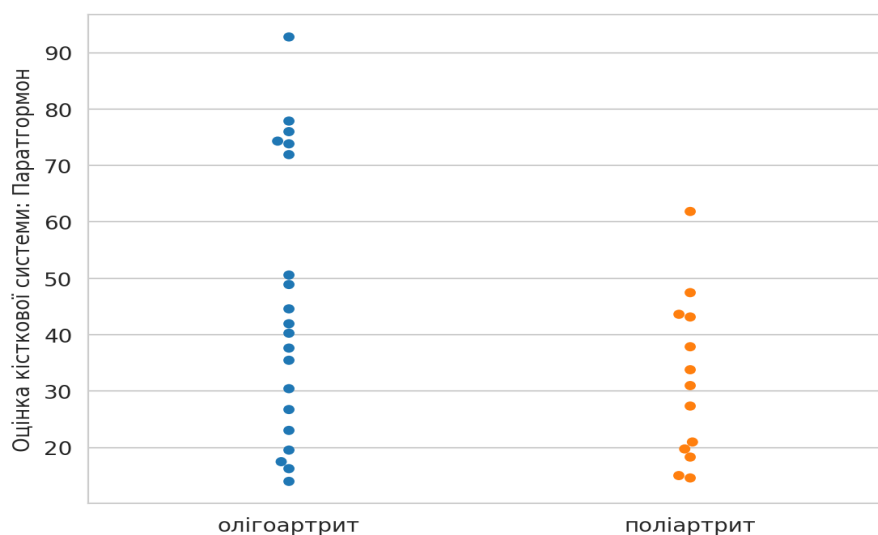


Рис. 3.9 Вміст ПТГ (нг/мл) у сироватці крові дітей із різними варіантами перебігу ЮІА

Дослідження середнього значення 25 (ОН) Д у дітей, хворих на ЮІА, виявило його зниження у більшості пацієнтів, що може впливати на перебіг захворювання. Так, середнє значення 25 (ОН)Д в сироватці крові у обстежених дітей склало 22,7 [4,2; 30,1] нг/мл. При цьому у дітей з поліартритом рівень 25(ОН)Д був достовірно нижчим ($p < 0,05$), аніж у дітей з олігоартритом, і складав 24,8 [15,9; 36,8] проти 19,6 [4,2; 25,8] нг/мл (рис. 3.10).

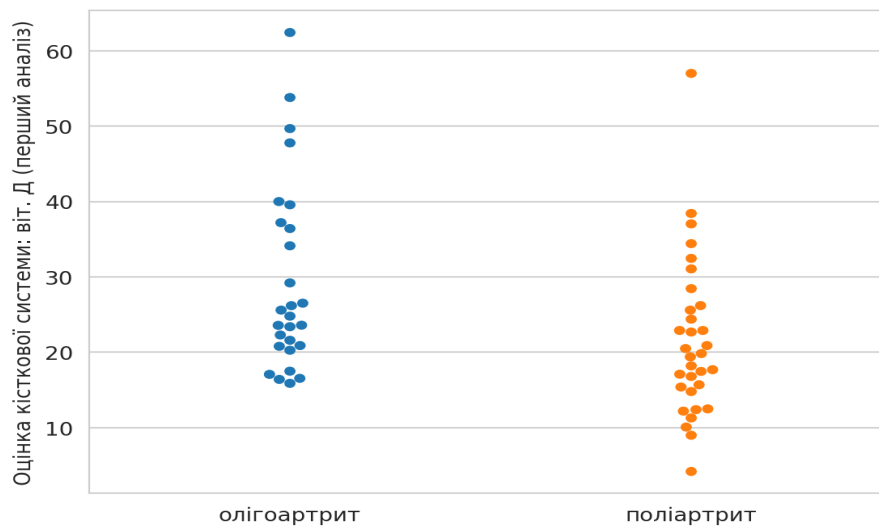


Рис. 3.10 Середні показники вмісту 25 (ОН)Д (нг/мл) в сироватці крові дітей із різними варіантами перебігу ЮІА, $p < 0,05$

Оптимальний рівень 25 (ОН) Д мали лише 41,5 % дітей з ЮІА (рис. 3.11). При цьому оптимальний рівень 25(ОН)Д частіше зустрічався у дітей з олігоартритом, аніж у дітей з поліартритом (57,0 % проти 26,7 %; $p < 0,05$). У 34,7 % хворих рівень 25 (ОН) Д був недостатній, а у 23,8 % відмічався його дефіцит.

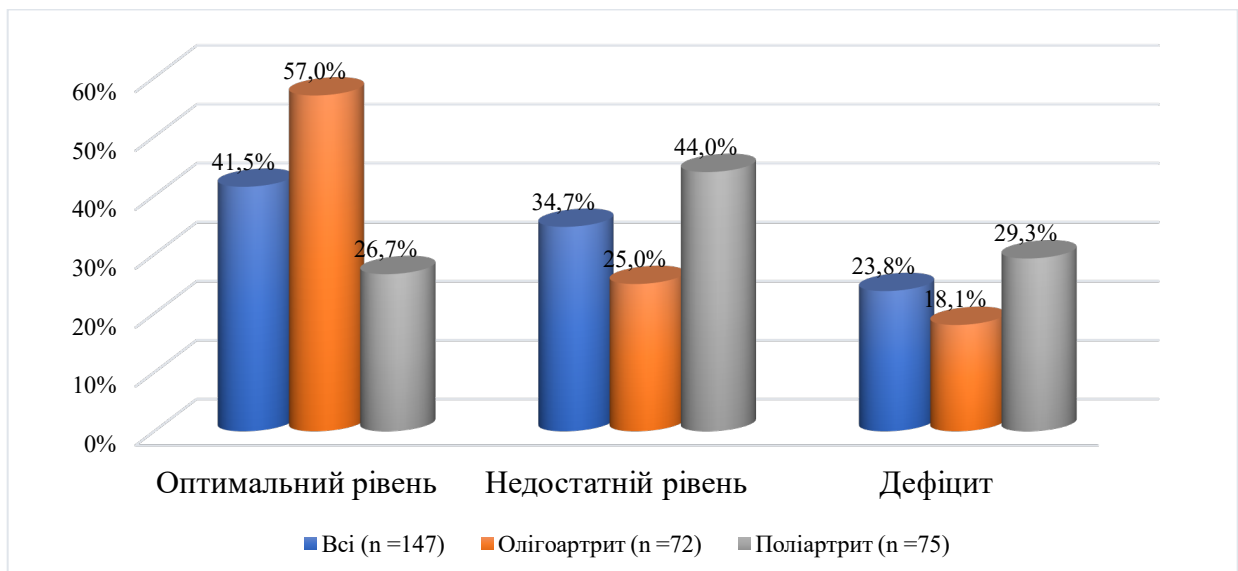


Рис. 3.11 Розподіл пацієнтів за рівнем 25 (ОН) Д в сироватці крові

Недостатній рівень 25 (ОН) Д відмічався в 44,0 % випадків у дітей з поліартритом та в 25,0 % випадків у дітей з олігоартритом, дефіцит 25(ОН)Д - в 29,3 % та 18,1 % випадків відповідно.

Відомо, що метаболізм вітаміну Д відбувається у два основні етапи: первинне гідроксильовання в печінці та подальша активація в нирках. У зв'язку з цим було проведено аналіз показників функції зазначених органів залежно від варіанту перебігу ЮІА. Встановлено, що середні рівні печінкових трансаміназ та креатиніну не виходили за межі референтних значень у хворих на ЮІА та достовірно не різнилися у пацієнтів з різними варіантами перебігу захворювання (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.3

Середні значення біохімічних показників крові пацієнтів з різними варіантами ЮІА

Показник	Олігоартрит (n=72)	Поліартрит (n=75)	Всі варіанти (n=147)
АЛТ, ммоль/л	19,7 (15,9-23,5)	19,4 (12,7-26,1)	19,6 (16,0-23,2)
АСТ, ммоль/л	29,0 (26,5-31,4)	25,7 (21,8-29,5)	27,5 (25,3-29,7)
Креатинін крові, мкмоль/л	59,8 (55,6-64,1)	59,0 (51,7-66,3)	59,6 (56,0-63,2)

Таким чином отримані результати підкреслюють необхідність моніторингу статусу вітаміну Д у дітей із ЮІА, особливо у групах ризику, та своєчасної корекції його рівня для покращення стану пацієнтів і потенційного впливу на активність запального процесу.

3.2 Клініко-анамнестичні та лабораторно-функціональні характеристики дітей з остеопенічним синдромом на тлі ювенільного ідіопатичного артриту

Ультразвукова денситометрія була проведена 147 хворим на ЮІА, за даними якої у 61 пацієнтів (41,5 %) був діагностований ОС різного ступеня вираженості.

Структура ОС у дітей з ЮІА представлена на рис. 3.12. Згідно з критеріями ВООЗ, I ступінь остеопенії ($-1,0 \text{ SD} < \text{Z-індекс} < -1,5 \text{ SD}$) виявлено у 19,7 % випадків ($n=12$), II ступінь ($-1,5 \text{ SD} \leq \text{Z-індекс} \leq -2,0 \text{ SD}$) – у 34,4 % ($n=21$), III ступінь ($-2,0 \text{ SD} \leq \text{Z-індекс} \leq -2,5 \text{ SD}$) – у 29,5 % ($n=18$). У 10 пацієнтів (16,4 %) Z-індекс був нижчим за -2,5, що відповідає критеріям ОП.

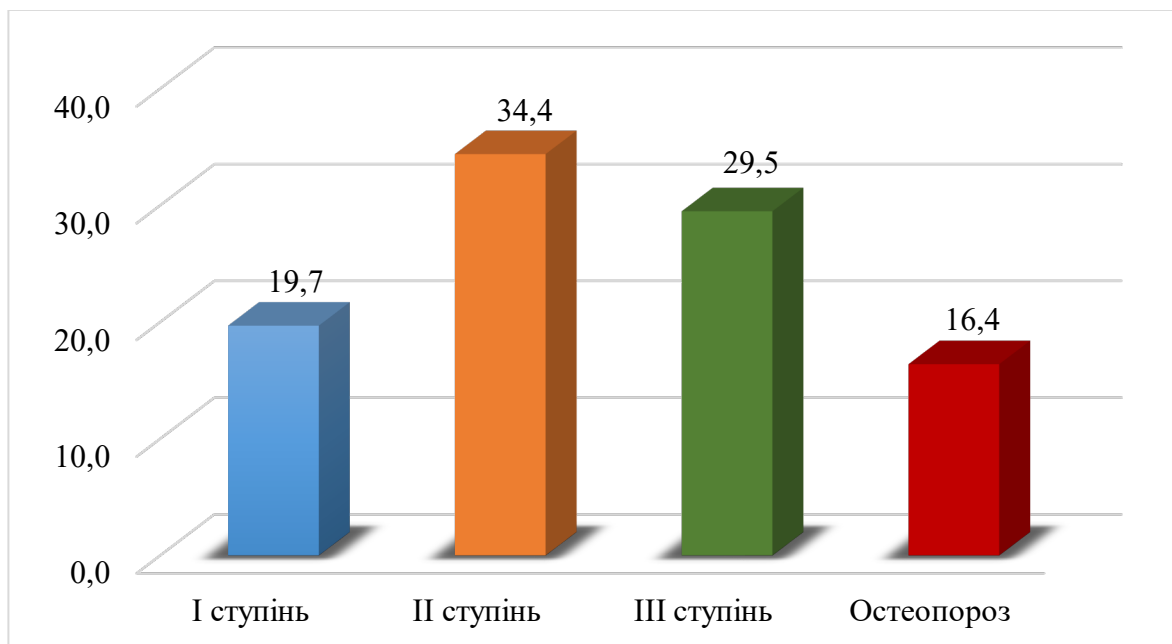


Рис. 3.12 Структура ОС за ступенем зниження МЦКТ у дітей з ЮІА (%)

Проведено аналіз симптомів, що можуть бути віднесеними до клінічних проявів ОС у дітей з ЮІА (рис. 3.13). Встановлено, що у дітей з ОС, порівняно з хворими без ОС, достовірно частіше реєструвалися скарги на біль у кістках (85,7

% проти 27,6 % випадків, $p < 0,05$), біль у спині (28,6 % проти 6,9 % випадків, $p < 0,05$), та ознаки сколіозу (23,8 % проти 10,3 % випадків, $p < 0,05$). Карієс зубів хоч і частіше зустрічався у хворих з ОС, проте його частота достовірно не відрізнялася від хворих без ОС (23,8 % проти 10,3 %, $p > 0,05$). У жодного з обстежених хворих як з ОС, так і без нього не зафіксовано наявності переломів в анамнезі, що може бути пов'язано з обмеженням рухової активності на тлі основного захворювання.

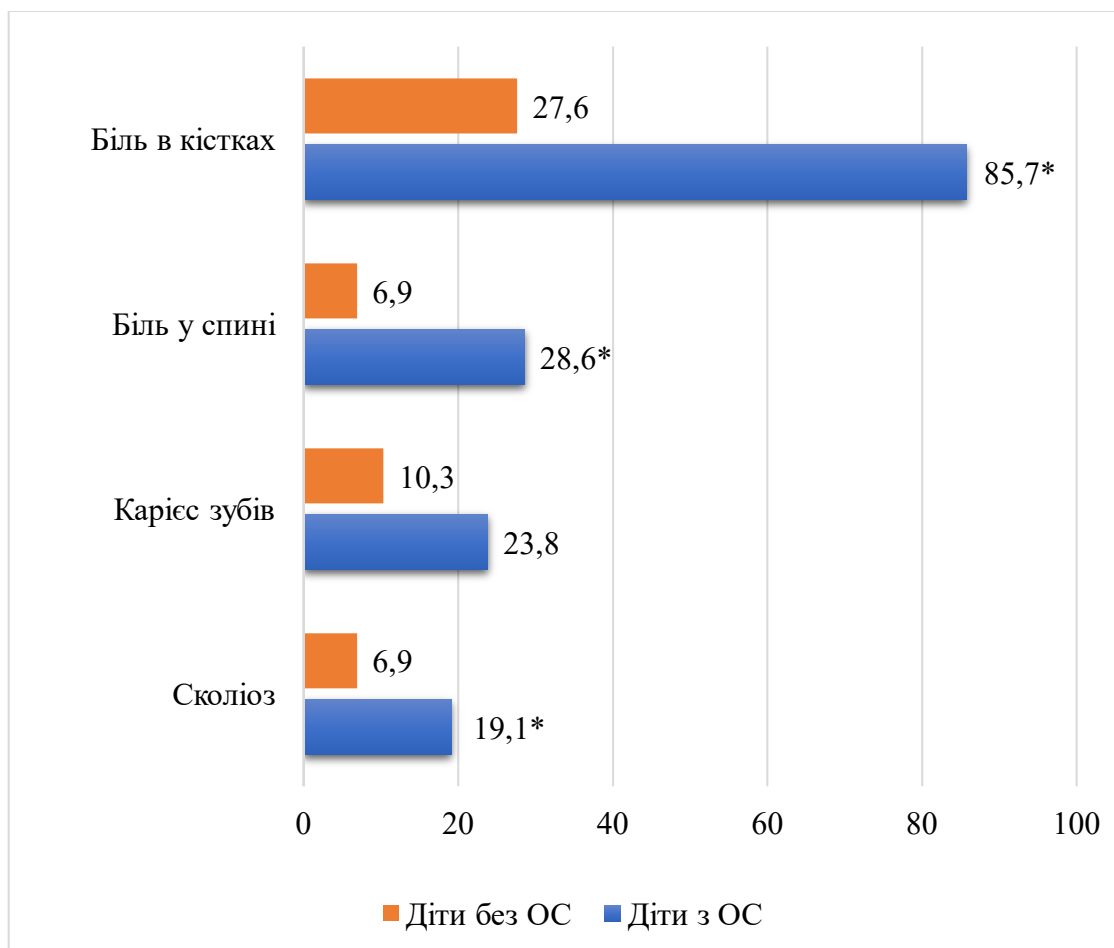


Рис. 3.13 Частота клінічних проявів ОС у дітей з ЮІА (%)

На наступному етапі, методом випадкової вибірки, було проведено порівняння клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних у 50 дітей з ОС та без ОС (табл. 3.4).

Клініко-інструментальні показники в підгрупах дітей з ОС та без ОС

Показник	Діти з ОС (n=21)	Діти без ОС (n=29)	p
1	2	3	4
Вік, роки, Ме [25%;75%]	15,0 [13,0; 17,0]	13,0 [9,0; 15,0]	<0,1
Зріст, см, Ме [25%;75%]	159,5 [150,0; 166,0]	153,5 [140,0; 165,0]	>0,05
Вага, кг, Ме [25%;75%]	46,5 [34,5; 58,3]	42,5 [31,5; 56,0]	>0,05
ІМТ, кг/м ² , Ме [25%;75%]	17,9 [16,8; 21,9]	17,8 [15,0; 20,7]	>0,05
Вік дебюту захворювання, роки, Ме [25%;75%]	8,0 [4,0; 12,5]	6,0 [3,0; 9,0]	>0,05
Стаж захворювання, місяці, Ме [25%;75%]	66,0 [36,0; 90,0]	60,0 [36,0; 108,0]	>0,05
Поліартикулярний варіант, n (%)	8 (40,0 %)	11 (42,3 %)	>0,05
Олігоартикулярний варіант, n (%)	12 (60,0 %)	15 (57,7 %)	>0,05
Шкала Jadas-27, бали	4,6 [3,6; 6,7]	2,7 [1,4; 4,8]	<0,05
Шкала CHAQ, бали	0,89 [0,12; 1,43]	0,12 [0,0; 0,37]	<0,05
Доза метотрексату, мг/м ² Ме [25%;75%]	20,0 [15,0; 20,0]	15,0 [15,0; 20,0]	<0,1
Тривалість прийому метотрексата, місяці, Ме [25%;75%]	60,0 [36,0; 84,0]	48,0 [36,0; 108]	>0,05
Артралгія, n (%)	18 (90,0 %)	8 (30,8 %)	<0,05
Ранкова скутість, n (%)	19 (95,0 %)	10 (38,5 %)	<0,05

1	2	3	4
Обмеження рухів, n (%)	13 (65,0 %)	7 (26,9 %)	<0,05
Дефігурація суглобів, n (%)	16 (80,0 %)	11 (42,3 %)	<0,05
Контрактури суглобів, n (%)	6 (30,0 %)	4 (15,4 %)	>0,05
Денситометрія, Z-індекс, Me [25%;75%]	-1,9 [-2,4; -1,5]	-0,4 [-0,7; 0,6]	<0,05

Встановлено, що діти з ОС були старші за віком, аніж діти без ОС (15,0 [13,0; 17,0] проти 13,0 [9,0; 15,0] років; $p < 0,1$), але статистично не відрізнялися за віком дебюту та тривалістю захворювання. Серед дітей обох груп переважав олігоартикулярний варіант захворювання, що в 60,0 % випадків зустрічався у дітей з ОС та в 57,7 % випадків у дітей без ОС.

Діти з ОС мали достовірно вищу активність захворювання за шкалою Jadas-27, порівняно з дітьми без ОС (4,6 [3,6; 6,7] проти 2,7 [1,4; 4,8] балів; $p < 0,05$) та більш виражені функціональні порушення за шкалою CHAQ (0,89 [0,12; 1,43] проти 0,12 [0,0; 0,37] балів; $p < 0,05$).

Пацієнти з ОС достовірно частіше скаржилися на болі у суглобах (90,0 % проти 30,8 %; $p < 0,05$), ранкову скутість (95,0 % проти 38,5 %, $p < 0,05$) та обмеження рухів (65,0 % проти 26,9 %; $p < 0,05$), а при огляді виявлялася дефігурація суглобів (80,0 % проти 42,3 %; $p < 0,05$).

Також встановлено, що пацієнти з ОС отримували вищу терапевтичну дозу метотрексату (20,0 [15,0; 20,0] проти 15,0 [15,0; 20,0] мг/м²/тиждень; $p < 0,1$), але тривалість його застосування достовірно не різнилася ($p > 0,05$).

Середні значення Z-індексу за даними УЗ-денситометрії мали значні відхилення і становили в середньому -1,9 [-2,4; -1,5].

Дослідження рівня 25(ОН)Д в сироватці крові, як важливого діагностичного критерія ОС, показало, що у дітей з ОС він був достовірно нижчим порівняно з дітьми без ОС і становив 17,3 [14,3; 25,8] проти 28,8 [20,6; 46,3] нг/мл; ($p < 0,05$) (табл. 3.5). В той же час рівні паратгормону достовірно не різнилися в дітей обох груп та складали 41,1 [33,8; 61,9] проти 43,6 [35,5; 50,6] нг/мл ($p > 0,05$).

Таблиця 3.5

Середні значення сироваткових показників за результатами лабораторних дослідження хворих з ОС та без ОС

Показник	Діти з ОС (n=21)	Діти без ОС (n=29)	p
25(ОН)Д, нг/мл, Ме [25%;75%]	17,3 [14,3; 25,8]	28,8 [20,6; 46,3]	<0,05
Іонізований кальцій, ммоль/л, Ме [25%;75%]	1,21 [1,16; 1,25]	1,23 [1,17; 1,27]	>0,05
Фосфор, ммоль/л, Ме [25%;75%]	1,47 [1,36; 1,53]	1,43 [1,28; 1,52]	>0,05
Паратгормон, нг/мл, Ме [25%;75%]	41,1 [33,8; 61,9]	43,6 [35,5; 50,6]	>0,05
Інтерлейкін-6, пг/мл, Ме [25%;75%]	17,4 [10,7; 23,4]	10,2 [6,8; 14,8]	<0,05

Не виявлено достовірної різниці середніх рівнів іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові у дітей з ОС та без ОС. Так, середній рівень іонізованого кальцію у дітей з ОС склав 1,21 [1,16; 1,25] ммоль/л, у дітей без ОС

– 1,23[1,17; 1,27] ммоль/л, середній рівень фосфору – 1,47 [1,36; 1,53] проти 1,43 [1,28; 1,52] відповідно ($p>0,05$).

Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові був достовірно вище у дітей з ОС порівняно із хворими без ОС та складав 17,4 [10,7; 23,4] пг/мл проти 10,2 [6,8; 14,8] пг/мл ($p<0,05$).

На підставі проведеного ROC-аналіз було визначено оптимальне порогове значення рівня 25 (ОН) Д для прогнозування ОС у дітей з ЮІА, що складало $\leq 27,5$ нг/мл (чутливість – 85,7 %, специфічність – 65,5 %, діагностична ефективність тесту – 74,0 %, площа під кривою (AUC) - 0,809 (95% ДІ 0,673-0,906) (рис. 3.14).

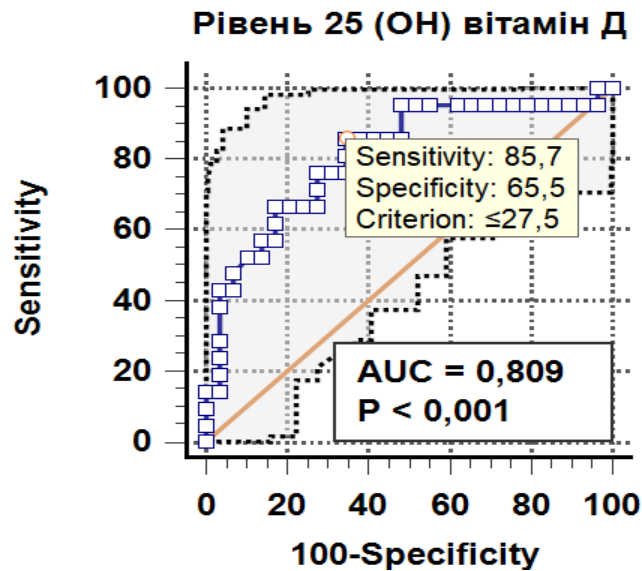


Рис. 3.14 ROC-крива дослідження оптимального порогового значення рівня 25(ОН)Д в сироватці крові для прогнозування ОС у дітей з ЮІА

На підставі проведеного кореляційного аналізу були виявлені асоціації зниженої МЩКТ у хворих на ЮІА з різними клініко-лабораторними показниками. Зокрема, Z-показник у дітей з ОС корелював зі стажем захворювання ($r=-0,50$, $p<0,05$), кількістю активних суглобів ($r=-0,49$, $p<0,05$), активністю захворювання за шкалою JADAS-27 ($r=-0,47$, $p<0,05$) та рівнем інтерлейкіну-6 ($r=-0,65$, $p<0,05$), тривалістю лікування метотрексатом ($r=-0,49$,

$p < 0,05$), рівнем 25 (ОН) вітаміну Д ($r = 0,60$, $p < 0,05$), а також ознаками ОП за даними рентгенологічного дослідження ($r = -0,49$, $p < 0,05$). Не виявлено достовірних взаємозв'язків між Z-показником та віком дитини ($r = -0,23$, $p > 0,05$), її зростом ($r = -0,14$, $p > 0,05$) та масою тіла ($r = -0,16$, $p > 0,05$), віком дебюту захворювання ($r = 0,23$, $p > 0,05$), кількістю активних суглобів у дебюті захворювання ($r = -0,02$, $p > 0,05$), ANA-позитивність ($r = 0,34$, $p > 0,05$) та HLA-B27-позитивність ($r = 0,22$, $p > 0,05$) та дозою метотрексату ($r = -0,04$, $p > 0,05$).

За даними рентгенографії уражених суглобів у 19 хворих на ЮІА (11 дівчаток та 8 хлопчиків) виявлялися ознаки локального ОП. Встановлено, що локальний ОП практично втричі частіше зустрічався у хворих з поліартритом (73,7 %), аніж у хворих з олігоартритом (26,3 %), ($p < 0,05$).

Характерною особливістю хворих на ЮІА з ОП був достовірно нижчий рівень вмісту 25(ОН) Д в сироватці крові, який становив $17,7 \pm 1,7$ нг/мл, у той час як у хворих без ОП його середня концентрація складала $27,8 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,05$). У дітей з локальним ОП в порівнянні з дітьми без цього стану визначались тенденції до зниження вмісту іонізованого кальцію ($1,024 \pm 0,162$ ммоль/л проти $1,34 \pm 0,27$ ммоль/л), але без вірогідної різниці.

Таким чином, проведене нами дослідження підтвердило, що ОС є достатньо поширеним ускладненням ЮІА у дітей та складає 41,5 %, що співпадає з даними багатьох досліджень, проведених за допомогою як ультразвукової, так і ДРА, що є «золотим стандартом» дослідження кісткової маси та діагностики остеопорозу. Встановлено, що розвиток остеопенії у дітей з ЮІА відбувається незалежно від тривалості хвороби, віку дебюту захворювання, відсутності у представлених хворих ГКС у комплексі терапії. Основним фактором, що впливає на розвиток ОС при ЮІА, є активність запального процесу. Встановлено, що зниження МЩКТ асоціюється зі зростанням поширеності суглобового синдрому, зокрема, кількості уражених і активних суглобів, зниженням рівня 25 (ОН) Д при нормальних значеннях іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові.

Праці, в яких опубліковано основні наукові матеріали розділу 3:

1. Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. DOI:10.15587/2519-4798.2024.315959.
2. Ярошевська ТВ, Маковічук ОА, Самсоненко СВ. Клініко-лабораторні характеристики дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»). 2025;2(48):2317-2327 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-2317-2327](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-2317-2327).

РОЗДІЛ 4

СТАН СИРОВАТКОВИХ МАРКЕРІВ ОСТЕОСИНТЕЗУ ТА ОСТЕОРЕЗОРБЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Висока частота розвитку остеопенії у дітей з ЮІА, витрати на діагностику та лікування змін з боку кісткової тканини визначають актуальність досліджень щодо виявлення особливостей стану кісткового метаболізму та пошуку інформативних методів діагностики для подальшої адекватної корекції та профілактики порушень з боку кісткової тканини. Існуючі рутинні методи лабораторної діагностики кісткових порушень, зокрема визначення рівня кальцію, фосфору та загальної лужної фосфатази в сироватці крові, у дітей з ЮІА мають обмежену специфічність і тривалий час не відображають змін у кістковому метаболізмі, залишаючись в межах нормальних значень. Тому ці показники непридатні для ранньої діагностики ОС, коли ще немає клінічних проявів порушень кісткового метаболізму. Останнім часом важливим доповненням до денситометрії стала оцінка сироваткових МКМ, що характеризують швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини. Ці маркери, виміряні у зразках крові чи сечі, дають зрозуміти баланс між процесами формування кісток і їх резорбцією [9, 15].

У дітей значення маркерів МКМ ускладняється тим, що вони відображають не лише фонове гомеостатичне ремоделювання, але й два інтенсивні процеси, які є ознаками росту, тобто моделювання кістки та лінійний ріст скелета [15, 131]. Тому, в клінічній педіатрії МКМ в основному використовуються для моніторингу певних хронічних станів, які перешкоджають гомеостазу кісток і, таким чином, нормальному росту та розвитку скелета, включаючи недосконалий остеогенез, ЮІА і хронічну хворобу нирок. Проте порогові значення МКМ у дітей в літературі різняться, що потребує вивчення та уточнення.

Серед різних маркерів обміну кісткової тканини остеокальцин, кістково-лужна фосфатаза (остеаза) і маркер остеорезорбції β -CrossLaps привертають значну увагу через їх зв'язок із специфічними аспектами ремоделювання кісткової тканини [132]. Дослідження рівнів сироваткових МКМ, на наш погляд, може покращити якість ранньої діагностики та прогнозування ризику розвитку ОС у дитячому віці.

Отже, метою даного розділу було визначення рівнів даних сироваткових МКМ та вивчення їх взаємозв'язків з клініко-лабораторними даними у дітей з ЮІА.

4.1. Рівень остеокальцину та β -CrossLaps в сироватці крові та їх асоціації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Остеокальцин є найбільш поширеним неколагеновим білком міжклітинного матриксу в кістковій тканині, що секретується зрілими остеобластами. При більшості станів, що супроводжуються процесами резорбції та синтезу кісткової тканини, остеокальцин можна вважати адекватним маркером активності ремоделювання кісток. Водночас, у випадках, коли процеси резорбції та синтезу кісткової тканини розділені, остеокальцин виступає як специфічний маркер утворення кісткової маси [7].

β -CrossLaps – маркер метаболізму кісткової тканини, що широко використовується у клінічних дослідженнях та рекомендований Міжнародним фондом остеопорозу (IOF) та Міжнародною федерацією клінічної лабораторної медицини (IFCC). Він утворюється при деградації колагену 1-го типу, що становить понад 90 % органічного матриксу кістки. Вимірювання рівня β - CrossLaps дозволяє оцінити темпи деградації «старої» кісткової тканини [15].

Даних в доступній літературі щодо дослідження порогових значень рівнів остеокальцину та маркеру остеорезорбції β -CrossLaps у дітей з ЮІА для прогнозування ОС недостатньо, що потребує вивчення та уточнення.

В ході дослідження проведено аналіз середніх рівнів остеокальцину та маркеру остеорезорбції β -CrossLaps, порівняння їх з віковими референтними значеннями, даними інших досліджень, а також визначення достовірної різниці в підгрупах дітей з ОС та без ОС.

Встановлено, що середній рівень остеокальцину у дітей з ЮІА складав 10,4 [1,8; 36,1] нг/мл та достовірно не різнився у хворих з полі- та олігоартикулярним варіантом захворювання (10,4 [3,7; 22,7] нг/мл проти 14,4 [1,8; 3,6] нг/мл відповідно, $p > 0,05$) (рис. 4.1). При цьому у 7 (14,0 %) дітей перевищував референтні значення (2-22 нг/мл).

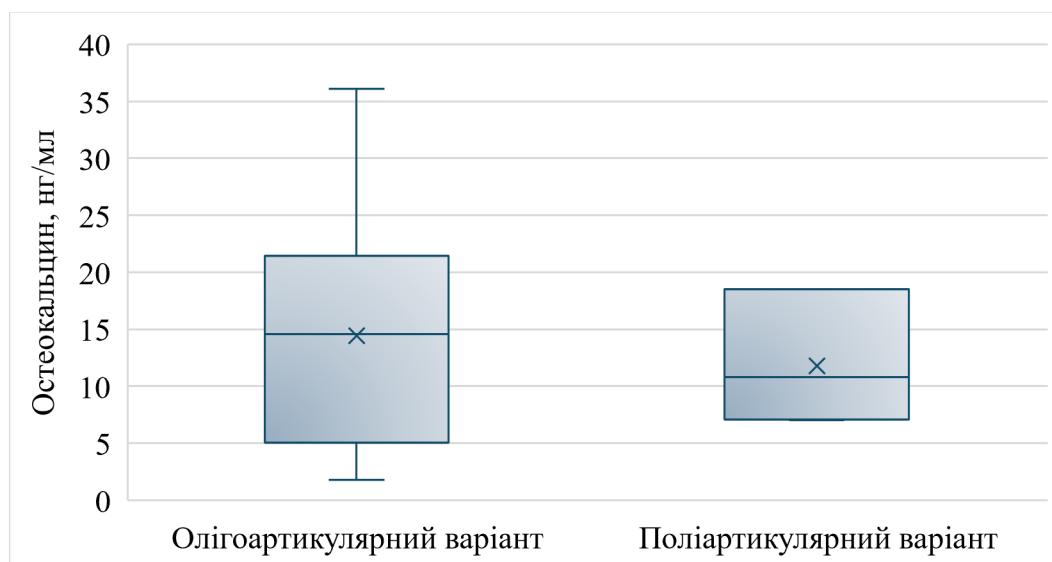


Рис. 4.1 Середній рівень остеокальцину в сироватці крові у хворих з оліго- та поліартикулярними варіантами захворювання ($p > 0,05$)

Згідно з літературними даними, здорові діти мають значно вищі рівні остеокальцину [106]. Так, наприклад, в дослідженні J. Gajewska та ін., проведеному серед здорових польських дітей і підлітків, рівні остеокальцину становили 84,0 (52,6–114,4) нг/мл у дівчат та 80,9 (55,5–116,9) нг/мл у хлопців.

Дані вивчених досліджень щодо рівня остеокальцину у хворих на ЮІА суперечливі. Так, у дослідженні Т.В. Марушко та Ю.Є Голубовської (2019), встановлено, що у хворих на ЮІА середні значення остеокальцину знаходилися

в межах 19,4–36,9 нг/мл [7]. Разом із тим в роботі М. Janicka-Szczepaniak та ін. середній рівень остеокальцину у дітей з ЮІА складав $6,06 \pm 5,34$ нг/мл, що значно нижче, ніж наведені вище дані. Дослідники роблять висновок, що у пацієнтів з ЮІА знижена функція остеосинтезу [91].

Дослідження рівня маркера остеорезорбції β -Cross Laps показало, що у дітей з ЮІА його середнє значення було 1,5 [0,9; 1,85] нг/мл та достовірно не різнилось у хворих з полі- та олігоартикулярним варіантами захворювання (1,6 [0,93; 2,14] нг/мл проти 1,4 [0,89; 1,76] нг/мл відповідно, $p > 0,05$) (рис. 4.2).

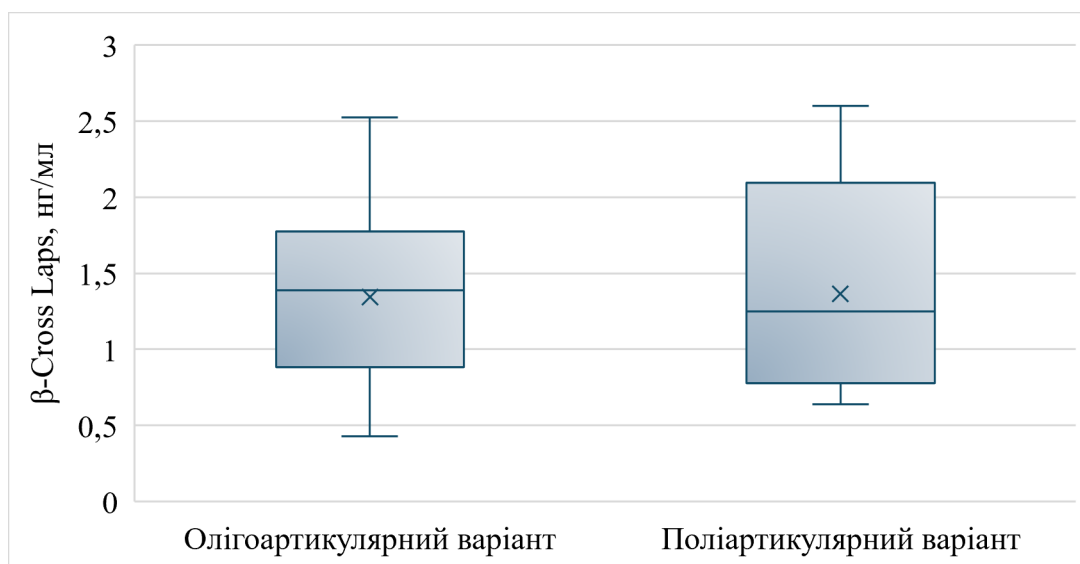


Рис. 4.2 Середній рівень β -Cross Laps у сироватці крові хворих з оліго- та поліартикулярним варіантами захворювання ($p < 0,05$)

При цьому у 15 (30,0 %) дітей рівень маркера остеорезорбції β -Cross Laps перевищував вікові референтні значення.

Даних щодо вивчення рівня маркера остеорезорбції β -Cross Laps у дітей в літературі недостатньо. Проте, отримані нами дані узгоджуються з результатами М. Janicka-Szczepaniak та ін., які показали, що середній рівень маркера остеорезорбції β -Cross Laps у дітей з ЮІА складав $1,27 \pm 0,48$ нг/мл [107].

Досліджено також гендерні відмінності рівнів остеокальцину та маркера остеорезорбції β -Cross Laps у хворих на ЮІА (табл. 4.1).

Гендерні відмінності середніх рівнів остеокальцину та β -Cross Laps в сироватці крові дітей, хворих на ЮІА

Показник	Хлопці (n=19)	Дівчата (n=31)	p
Остеокальцин, нг/мл, Me [25%;75%]	12,4 [7,3; 24,2]	9,3 [4,7; 16,2]	<0,05
β -Cross Laps, нг/мл, Me [25%;75%]	1,58 [0,87; 2,1]	1,42 [0,9; 1,8]	>0,05

Встановлено, що у дівчат середнє значення остеокальцину в сироватці крові було достовірно нижчим, аніж у хлопців, і складало 9,3 [4,7; 16,2] проти 12,4 [7,3; 24,2] нг/мл. В той же час середнє значення β -Cross Laps достовірно не різнилось у хлопців та дівчат і складало 1,58 [0,87; 2,1] проти 1,42 [0,9; 1,8] нг/мл відповідно ($p>0,05$).

При статистичному аналізі не виявлено достовірної різниці середніх рівнів остеокальцину та β -Cross Laps у хворих з ANA- та HLAB-27-позитивними артритамі, порівняно з хворими з ANA- та HLAB-27-негативними артритамі (табл. 4.2).

Досліджено середній вміст остеокальцину та маркеру остеорезорбції β -Cross Laps у дітей з ОС та без даного синдрому (табл. 4.3). Встановлено, що у дітей з ОС вміст остеокальцину був достовірно нижче, аніж у дітей без ОС та складав 6,7 [3,9; 11,5] проти 14,9 [9,2; 20,9] нг/мл відповідно, ($p<0,05$). Водночас вміст маркеру остеорезорбції β -Cross Laps був достовірно вищим у дітей з ОС, аніж у дітей без ОС і складав 1,83 [1,48; 2,27] проти 0,95 [0,78; 1,52] нг/мл відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 4.2

Середні рівні остеокальцину та β -Cross Laps в сироватці крові хворих на ЮІА в залежності від варіанту ЮІА

Показник	ANA		HLAB-27		p
	позитивний (n=29)	негативний (n=21)	позитивний (n=13)	негативний (n=27)	
Остеокальцин, нг/мл, Ме [25%;75%]	10,8 [7,0; 16,2]	8,6 [5,2; 18,5]	10,8 [5,6; 21,7]	9,9 [7,0; 17,4]	>0,05
β -Cross Laps, нг/мл, Ме [25%;75%]	1,5 [0,92; 2,09]	1,3 [0,83; 1,7]	1,4 [0,64; 1,62]	1,5 [0,91; 2,13]	>0,05

Таблиця 4.3

Середні рівні МКМ та 25(ОН) Д в сироватці крові у дітей в підгрупах з ОС та без ОС на тлі ЮІА

Показник	Діти з ОС (n=21)	Діти без ОС (n=29)	p
Остеокальцин, нг/мл	6,7 [3,9; 11,5]	14,9 [9,2; 20,9]	<0,05
β -Cross Laps, нг/мл	1,83 [1,48; 2,27]	0,95 [0,78; 1,52]	<0,05
25(ОН)Д, нг/мл	17,5 [15,7; 23,6]	34,1 [22,8; 39,2]	<0,05

Проведений кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок остеокальцину з Z-показником за даними денситометрії ($r=0,44$, $p<0,05$) та рівнем 25 (ОН)Д ($r=0,60$, $p<0,05$), від'ємний взаємозв'язок з віком дитини ($r=-0,31$, $p<0,05$), з активністю захворювання ($r=-0,88$, $p<0,05$) та кількістю активних суглобів ($r=-0,29$, $p<0,05$) (рис. 4.3). Тобто чим старше дитина та вищий ступінь

запалення, тим більше страждає процес ремоделінгу кісткової тканини за рахунок порушення остеосинтезу, про що свідчить більш низький рівень остеокальцину.

Не виявлено достовірного взаємозв'язку рівня остеокальцину з віком дебюту ($r=-0,10$, $p<0,05$) та стажем захворювання ($r=-0,11$, $p<0,05$), а також зі зростом дитини ($r=-0,12$, $p>0,05$).



Рис. 4.3 Кореляційні зв'язки між рівнем остеокальцину та клініко-лабораторними даними

Рівень маркера остеорезорбції β -Cross Laps також корелював з Z-показником за даними денситометрії ($r=-0,42$, $p<0,05$) та рівнем 25 (ОН)Д ($r=-0,40$, $p<0,05$).

За допомогою ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівнів маркерів остеосинтезу та остеорезорбції для розвитку ОС у дітей з ЮІА. Так, для остеокальцину (рис. 4.4) пороговим значенням встановлено $\leq 8,7$ нг/мл (чутливість – 66,7 %, специфічність – 75,9 %, діагностична ефективність тесту – 72,0 %, площа під кривою (AUC) – 0,752 (95% ДІ 0,610-0,863), для маркера остеорезорбції β -Cross Laps (рис. 4.5) пороговим значенням встановлено $>1,7$

нг/мл (чутливість – 61,9 %, специфічність – 89,7 %, діагностична ефективність тесту – 78,0 %, площа під кривою (AUC) – 0,796 (95% ДІ 0,658-0,896).

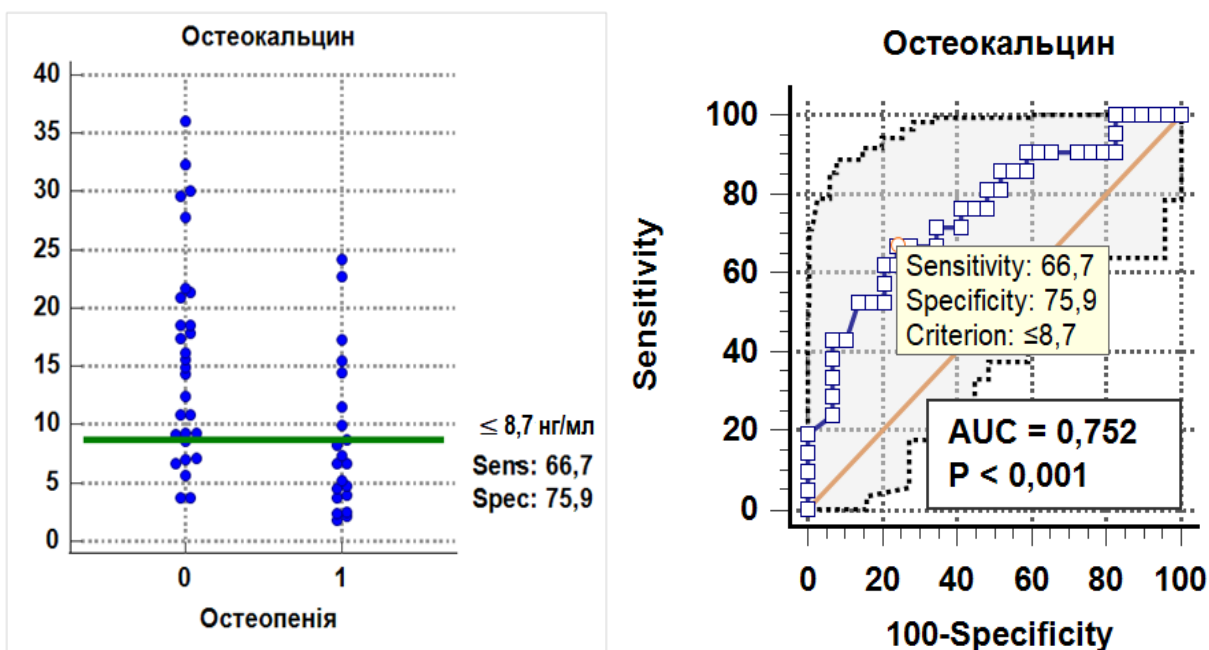


Рис. 4.4 Порогове значення та ROC-крива діагностичної значущості остеокальцину у дітей з ОС

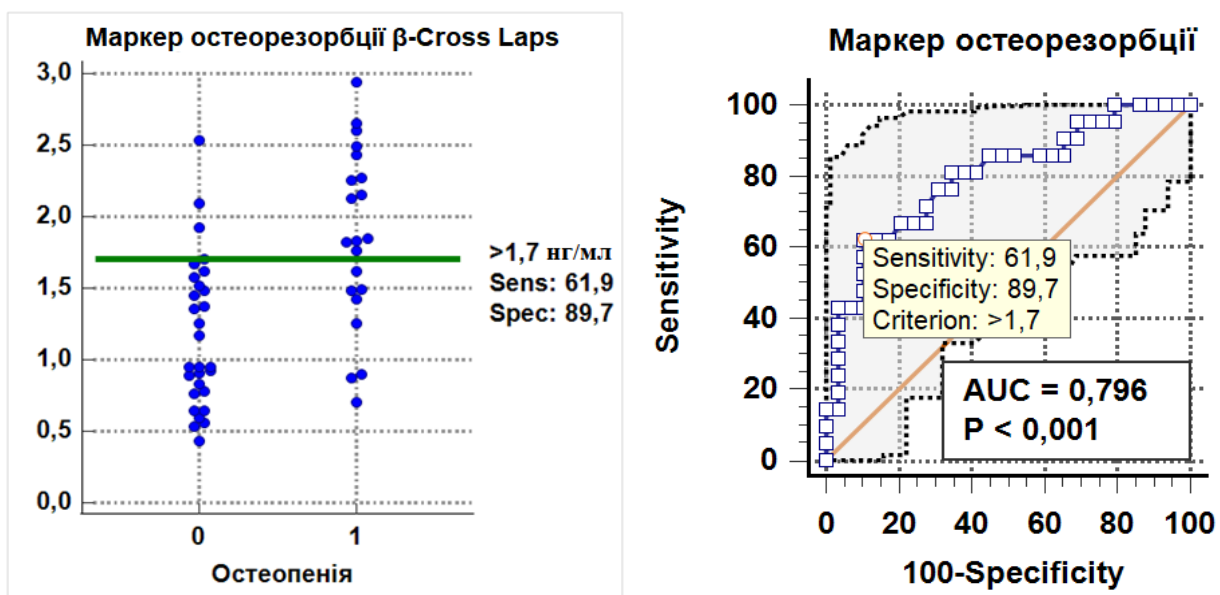


Рис. 4.5 Порогове значення та ROC-крива діагностичної значущості маркера остеорезорбції β -Cross Laps

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що у дітей з ОС на тлі ЮІА спостерігається переважання процесу остеорезорбції над остеосинтезом, про що свідчить більш низький рівень остеокальцину та вищий рівень маркеру остеорезорбції β -Cross Laps. Виявлений від'ємний кореляційний взаємозв'язок між рівнем остеокальцину та показником запальної активності за шкалою JADAS-27 свідчить про залежність між процесом запальної активності при ЮІА та процесом ремоделювання кісткової тканини.

Виявлені взаємозв'язки рівня остеокальцину та маркеру остеорезорбції β -Cross Laps з Z-показником за даними денситометрії дозволяють використовувати їх як скринінгові маркери порушення МЩКТ.

4.2. Інформативність та специфічність рівня сироваткової кістково-лужної фосфатази (остеази) у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Вміст остеази був достовірно вищим у дітей з ОС порівняно з хворими без даного синдрому та складав 115,5 [95,8; 127,6] проти 43,6 [30,2; 65,4] мкг/мл ($p < 0,05$) (рис. 4.6).

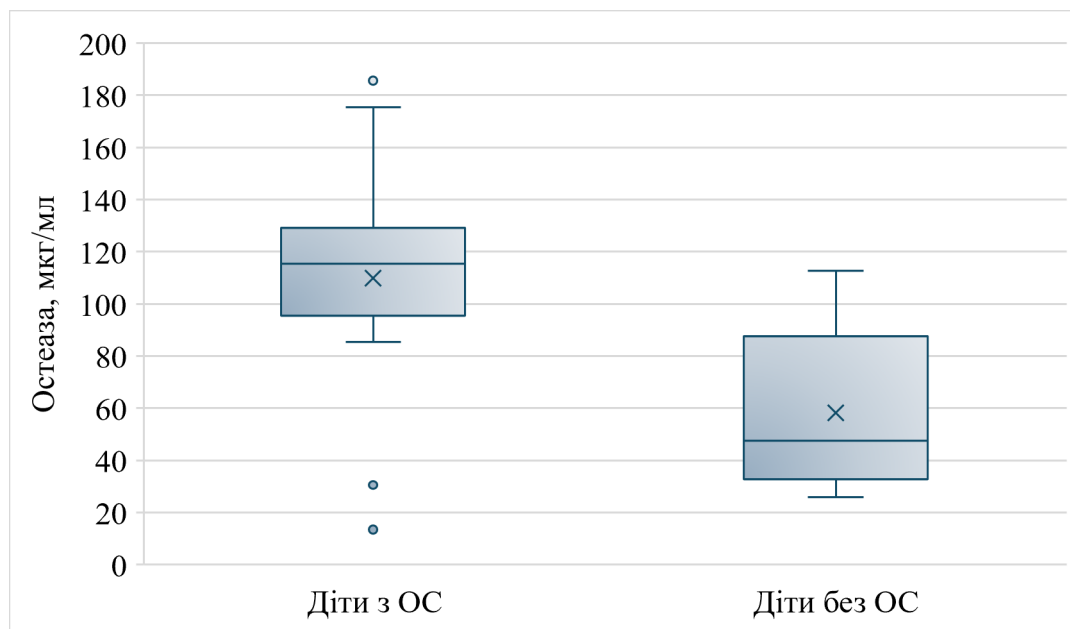


Рис. 4.6 Середній рівень остеази в сироватці крові дітей з ОС та без ОС на тлі ЮІА

При цьому у 16 (32,0 %) дітей рівень остеази перевищував вікові референтні значення. Не виявлено достовірної різниці вмісту остеази у хлопців та дівчат (78,3 [36,1; 112,8] проти 64,7 [32,7; 115,5] мкг/л відповідно, $p > 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Середні значення остеази та лужної фосфатази в сироватці крові в залежності від статі пацієнтів

Показник	Хлопці (n=19)	Дівчата (n=31)	p
Остеаза, мкг/л, Me [25%;75%]	78,3 [36,1; 112,8]	64,7 [32,7; 115,5]	$>0,05$
Лужна фосфатаза, Од/л, Me [25%;75%]	215,8 [175,1; 271,0]	175,1 [113,3; 280,2]	$>0,05$

Дослідження вмісту загальної лужної фосфатази показало, що він не виходив за референтні вікові показники та вірогідно не різнився між дітьми з ОС та без ОС (215,8 [172,0; 290,0] проти 132,7 [91,6; 271,0] Од/л, $p > 0,1$) (рис. 4.7).

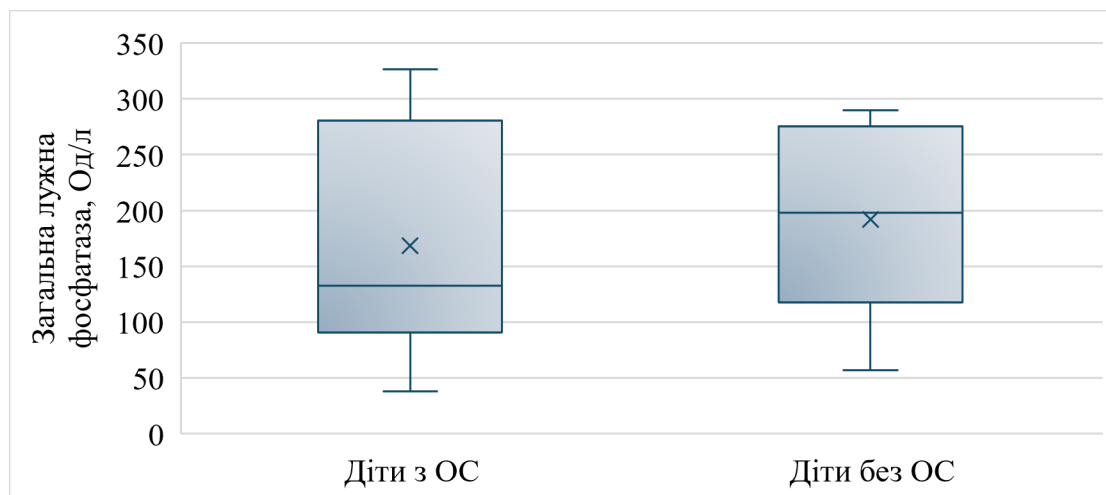


Рис. 4.7 Середні значення загальної ЛФ в сироватці крові дітей з ОС та без ОС на тлі ЮІА

Не виявлено достовірної різниці рівня загальної лужної фосфатази у хлопців та дівчат (215,8 [175,1; 271,0] проти 175,1 [113,3; 280,2] мкг/л відповідно, $p>0,05$). Проведений кореляційний аналіз виявив достовірні від'ємні взаємозв'язки рівня сироваткової остеази (рис. 4.8) з рівнем 25(ОН)Д ($r=-0,48$, $p<0,05$), Z-показником за даними ультразвукової денситометрії ($r=-0,51$, $p<0,05$) та остеокальцином ($r=-0,36$, $p<0,05$), а також позитивні взаємозв'язки з активністю захворювання за шкалою Jadas-27 ($r=0,34$, $p<0,05$), дозою метотрексату в базисній терапії ($r=0,30$, $p<0,05$) та маркером остеорезорбції β -Cross Laps ($r=0,63$, $p<0,05$).

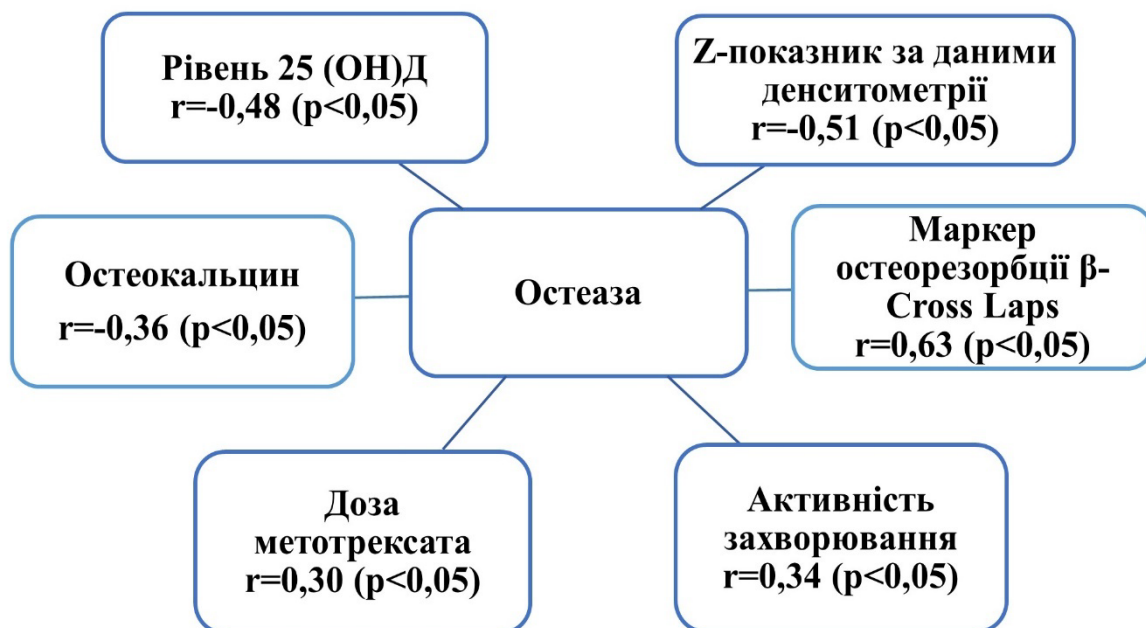


Рис. 4.8 Кореляційні зв'язки між сироватковим вмістом остеази та деякими клініко-лабораторними даними у дітей з ЮІА

Ці дані свідчать про специфічність даного маркера, що обговорюється й в інших наукових дослідженнях. Не було виявлено взаємозв'язку між рівнем остеази та загальної ЛФ ($r=-0,07$, $p>0,05$). Крім того не виявлено також

достовірних взаємозв'язків рівня загальної ЛФ з Z-показником за даними ультразвукової денситометрії ($r=0,32$, $p>0,05$), рівнем 25 (ОН)Д ($r=0,24$, $p>0,05$) та активністю захворювання ($r=-0,10$, $p>0,05$). Це підтверджує низьку специфічність ЛФ в діагностиці ОС у дітей з ЮІА та те, що нормальна загальна активність ЛФ не виключає наявності порушень ізоферментного патерну, зокрема кісткового [15,104,107].

На підставі проведеного ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівня остеазу для діагностики ОС у дітей з ЮІА $>83,4$ мкг/л (чутливість – 85,7 %, специфічність – 93,1 %, діагностична ефективність тесту – 90,0 %, площа під кривою (AUC) - 0,864 (95% ДІ 0,737-0,944) (рис. 4.9).

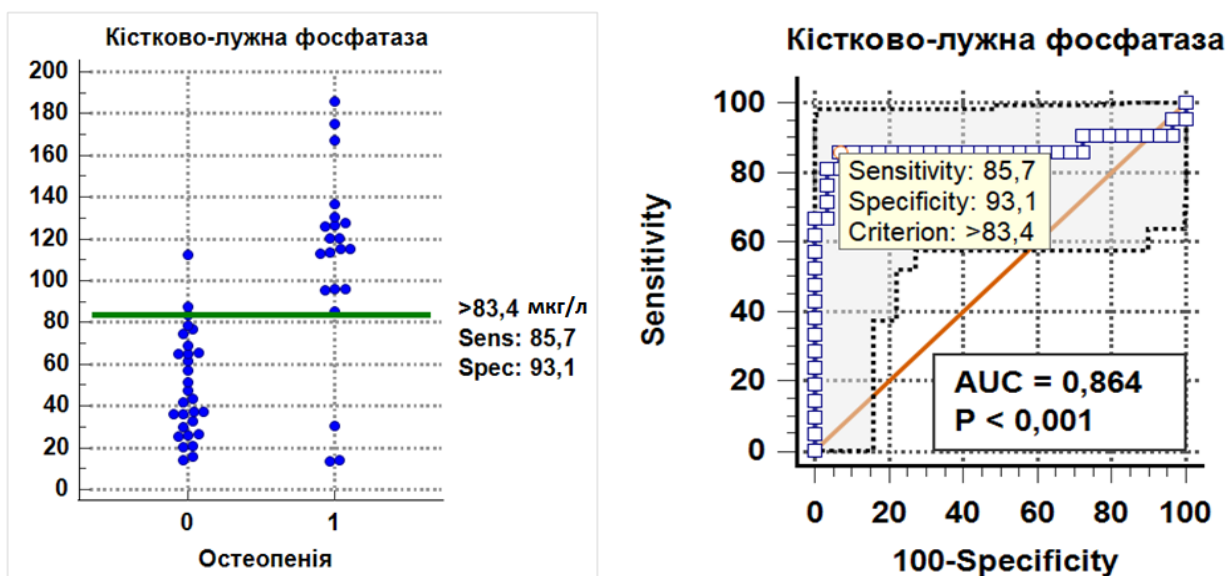


Рис. 4.9 Порогове значення та ROC-крива діагностичної значущості кістково-лужної фосфатази (остеазу)

Проведено порівняння специфічності встановленого порогового значення рівня остеазу з такими показниками, як рівень 25 (ОН)Д та активність ЮІА за шкалою Jadas-27. Встановлено, що, за умов їх однакової чутливості (85,7 %), специфічність була найвищою саме у остеазу (93,1 % проти 65,5% та 51,7 %

відповідно). Чутливість та специфічність вмісту сироваткового остеокальцину (табл. 4.5) також була нижче порівняно з остеазою: при його оптимальному пороговому значенні <8,7 нг/мл (чутливість – 66,7 %, специфічність – 75,9 %, площа під кривою (AUC) – 0,752 (95% ДІ 0,610 - 0,863).

Чутливість та специфічність концентрації маркера остеорезорбції β -Cross Lap (табл. 4.5) також була нижче порівняно з остеазою, але більш специфічною в порівнянні з остеокальцином. Ці результати статистичного аналізу ще раз підтверджують високу діагностичну значущість рівня сироваткової остеази у дітей серед сучасних МКМ.

Таблиця 4.5

Порівняння діагностичної значущості вмісту біомаркерів в сироватці крові у дітей з ЮІА

Показник	AUC (95% CI)	Точка відсікання	Індекс Йодена	Se/ Sp/ De (%)	p
25(ОН)Д, нг/мл	0,809 (0,673-0,906)	$\leq 27,5$	0,512	85,7/ 65,5/ 74,0	<0,001
Остеаза, мкг/мл	0,864 (0,737-0,944)	$> 83,4$	0,788	85,7/ 93,1/ 90,0	<0,001
Маркер остеорезорбції β -Cross Laps, 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

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

Таким чином, у дослідженні встановлено, що вміст остеази в сироватці крові у дітей з ОС на тлі ЮІА був достовірно вищим і пов'язаним з рівнем 25(ОН)Д, остеокальцину, β -Cross Laps, Z-показником за даними ультразвукової денситометрії, активністю захворювання та дозою метотрексату в базисній терапії. Оптимальне порогове значення сироваткової остеази у дітей з ЮІА $>83,4$ мкг/л є інформативним і високо специфічним предиктором для ранньої діагностики ОС. Одночасно підтверджено, що загальна ЛФ у дітей з ЮІА є неспецифічним показником, оскільки її нормальна активність в сироватці крові не виключає наявності порушень кісткового ізоферментного патерну.

Отже, оцінка стану маркерів кісткового метаболізму для діагностики ОС у дітей з ЮІА – це ключове доповнення до денситометрії, що дозволяє судити про швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини. Використання цих даних дозволить не тільки своєчасно діагностувати ОС, але й виявляти стани, пов'язані з ризиком втрати МЩКТ у майбутньому.

Праці, в яких опубліковано основні наукові матеріали розділу 4:

1. 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 [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):818-826](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):818-826).

2. Маковіичук ОА, Ільченко СІ. Сучасні підходи до визначення ризику остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;1(67):78-84.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Питання розробки та клінічного впровадження індивідуальної методології дефініції прогностичних критеріїв для об'єктивної кількісної оцінки ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА є актуальним та потребує подальшого уточнення. Прогнозування в сучасній клінічній медицині є популярним, важливим, але і дуже відповідальним процесом. Основні вимоги до прогностичних моделей – це їх адекватність, точність, сучасність та зручність для застосування на практиці. Метод логістичної регресії набув широкого поширення у медичних дослідженнях, що застосовуються для прогнозування та оцінки ймовірності належності спостереження до тієї чи іншої градації якісної ознаки. Результати легко інтерпретувати, що є важливим для клініцистів [128, 133, 134]. Логістична регресія – це модель, яка використовується для прогнозування ймовірності бінарних подій (наприклад, наявність або відсутність хвороби або її ускладнення). Бінарна логістична регресія дозволяє навіть виявити предиктори, які мають приховані взаємозв'язки.

Механізм розвитку остеопенії у дітей з ЮІА має поєднаний характер: обумовлений хронічним запальним процесом, постійною надлишковою продукцією цитокінів, тривалим, безперервним прийомом імуносупресивної терапії, порушенням процесів гідроксилування вітаміну Д у поєднанні із зниженням рухової активності хворих [7, 135]. Гетерогенність причинних факторів та їх комплексний вплив на кісткову тканину значно ускладнюють проведення превентивних заходів. Виявлення груп ризику по розвитку ОС та його рання діагностика з використанням сучасних інформативних предикторів є важливим завданням для наукових досліджень. Оцінка сумарного впливу

найбільш вагомих факторів дозволить виявляти дітей із захворюваннями суглобів, які мають високий ризик розвитку ОС та на ранніх етапах проводити комплекс профілактичних заходів, що сприяє зниженню частоти його розвитку.

Отже, метою даного розділу було оцінити прогностичну значимість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення остеопенії у пацієнта з ЮІА та побудова адекватної, зручної для застосування у практичній медицині прогностичної моделі.

Для розробки прогностичної шкали попередньо було проаналізовано 54 показника, що можуть призводити до ОС у дітей з ЮІА. Надалі на підставі проведеного кореляційного аналізу малоінформативні ознаки було виключено з роботи, а найбільш вагомі предиктори формування остеопенії увійшли до прогностичної таблиці (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Показники кореляційного аналізу для вибору предикторів розвитку
остеопенії у дітей з ЮІА**

№	Показник	Коефіцієнти кореляції Спірмена (rs)	p
1	2	3	4
1.	Вік дитини	0,26	0,070
2.	Вік дебюту захворювання, роки	0,17	0,240
3.	Стаж захворювання, місяці	0,00	0,984
4.	Кількість уражених суглобів у дебюті захворювання	0,32	0,022
5.	Поліартрит	0,05	0,732
6.	ANA-позитивний	-0,01	0,919

1	2	3	4
7.	HLA-B27-позитивний	-0,04	0,770
8.	Ревматоїдний фактор-позитивний	-0,01	0,926
9.	Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	0,31	0,026
10.	Пероральний прийом метотрексату	-0,06	0,669
11.	Тривалість лікування метотрексатом, місяці	0,01	0,953
12.	Відсутність імунобіологічної терапії	0,29	0,041
13.	Кількість активних суглобів на момент обстеження	0,38	0,007
14.	Біль у кістках	0,57	<0,001
15.	Шкала Jadas-27, бали	0,38	0,007
16.	Шкала СНАQ, бали	0,44	0,002
17.	Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	0,28	0,048
18.	Наявність супутньої патології сечовидільної системи	-0,06	0,676
19.	ШОЕ, мм/год	-0,02	0,896
20.	Рівень 25 (ОН) Д, нг/мл	-0,53	<0,001
21.	Паратгормон, нг/мл	0,00	1,000
22.	Остеаза, мкг/мл	0,62	<0,001
23.	β -Cross Laps, нг/мл	0,51	<0,001
24.	Остеокальцин, нг/мл	-0,43	0,002
25.	Загальна ЛФ, Од/л	-0,29	0,153
26.	Остеопороз за даними рентгенографії	0,19	0,196

Встановлені достовірні кореляційні взаємозв'язки рівня МЩКТ з віком дитини ($r=0,26$, $p<0,1$), кількістю уражених суглобів у дебюті захворювання ($r=0,32$, $p<0,05$), дозою метотрексату ($r=0,31$, $p<0,05$), відсутністю імунобіологічної терапії ($r=0,29$, $p<0,05$), кількістю активних суглобів на момент обстеження ($r=0,38$, $p<0,05$), відхиленням зросту $\geq -1,3$ сигми ($r=0,28$, $p<0,05$), скаргами на болі у кістках ($r=0,38$, $p<0,05$), оцінкою активності захворювання за шкалою Jadas-27 ($r=0,38$, $p<0,05$) та CHAQ ($r=0,44$, $p<0,05$), рівнем 25 (ОН) Д ($r=-0,53$, $p<0,001$), остеокальцину ($r=-0,43$, $p<0,05$), кістково-лужної фосфатази ($r=0,62$, $p<0,001$) та β -Cross Laps ($r=0,51$, $p<0,001$).

Нами не встановлено достовірного кореляційного зв'язку між даними денситометрії та такими показниками, як наприклад, вік дебюту захворювання ($r=0,17$, $p>0,05$), стаж захворювання ($r=0,0$, $p>0,05$), ANA– та HLA-B27 – позитивністю ($r=-0,01$ та $r=-0,04$, $p>0,05$, відповідно). Активність загальної лужної фосфатази в сироватці крові також не корелювала з рівнем МЩКТ у пацієнтів з ЮІА ($r=-0,29$, $p>0,05$), що ще раз підтвердило факт низької специфічності даного діагностичного тесту, який рутинно використовується в практичній медицині для діагностики ОС та ОП.

На підставі проведеного ROC-аналізу визначено оптимальну точку відсікання та прогностичну значимість кожного предиктора (табл. 5.2).

Діагностично значущими клініко-анамнестичними предикторами ОС у хворих на ЮІА виявилися: вік дитини старше 16 років (ЧТ=33,3 %, СП=89,7 %, ДЕ=66,0 %), зниження зросту $\geq 1,3$ σ (ЧТ=38,1 %, СП=86,2 %, ДЕ=66,0 %), ураження більше двох суглобів в дебюті захворювання (ЧТ=76,2 %, П=65,5 %, ДЕ=70,0 %), наявність хоча б одного активного суглоба на момент обстеження (ЧТ=76,2 %, СП=62,1 %, ДЕ= 68,0 %), біль у кістках (ЧТ=85,7 %, СП=72,4 %, ДЕ=78,0 %), оцінка активності захворювання за шкалою Jadas-27 $>2,7$ балів (ЧТ=85,7 %, СП=51,7 %, ДЕ=66,0 %) та шкалою CHAQ $>0,68$ балів (ЧТ=57,1 %, СП=93,1%, ДЕ=78,0 %).

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

Показник	ROC-аналіз				
	AUC (95% CI)	Точка відсікан ня	Індекс Йодена	Se/ Sp/ De (%)	p
1	2	3	4	5	6
Вік дитини, роки	0,65 (0,502-0,780)	> 16	0,230	33,3/ 89,7/ 66,0	0,060
Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	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)	> 1	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, бали	0,722 (0,577-0,839)	> 2,7	0,374	85,7/ 51,7/ 66,0	0,002
Шкала CHAQ, бали	0,753 (0,611-0,864)	> 0,68	0,503	57,1/ 93,1/ 78,0	<0,001

1	2	3	4	5	6
Відсутність імунобіологічної терапії	0,641 (0,493-0,772)	так	0,282	52,4/ 75,9/ 66,0	0,041
Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	0,672 (0,525-0,798)	> 15	0,335	71,4/ 62,1/ 66,0	0,016
Рівень 25 (ОН)Д, нг/мл	0,809 (0,673-0,906)	≤ 27,5	0,512	85,7/ 65,5/ 74,0	<0,001
Остеаза, мкг/мл	0,864 (0,737-0,944)	> 83,4	0,788	85,7/ 93,1/ 90,0	<0,001
β-Cross Laps, 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)	≤ 8,7	0,425	66,7/ 75,9/ 72,0	<0,001

Примітки: AUC (95% CI) – площа під ROC-кривою з 95% довірчим інтервалом; ЧТ/ СП/ ДЕ – чутливість/ специфічність/ діагностична ефективність тесту

Серед лабораторних даних діагностично значущими встановлено: рівень 25 (ОН)Д ≤ 27,5 нг/мл (ЧТ=85,7 %, СП=65,5 %, ДЕ=74,4 %), рівень остеокальцину ≤ 8,7 нг/мл (ЧТ=66,7 %, СП=75,9 %, ДЕ=72,0 %), рівень β-Cross Laps > 1,7 нг/мл (ЧТ=61,9 %, СП=89,7 %, ДЕ=78,0 %) та рівень кістково-лужної фосфатази >83,4 мкг/мл (ЧТ=85,7 %, СП=93,1 %, ДЕ=90,0 %).

Як видно з таблиці 5.2, максимальні показники ДЕ та відмінні характеристики прогностичної цінності критерію (AUC у діапазоні 0,9-1,0) у

передбаченні наявності ОС у дітей має сироватковий рівень кістково-лужної фосфатази $> 83,4$ мкг/мл з показниками $AUC=0,864$, $ЧТ=85,7\%$, $СП=93,1\%$, $ДЕ=90,0\%$, який також може бути самостійним діагностичним маркером остеопенії.

На рис. 5.1 зображена ймовірність ризику розвитку остеопенії при рівні кістково-лужної фосфатази $> 83,4$ мкг/мл.

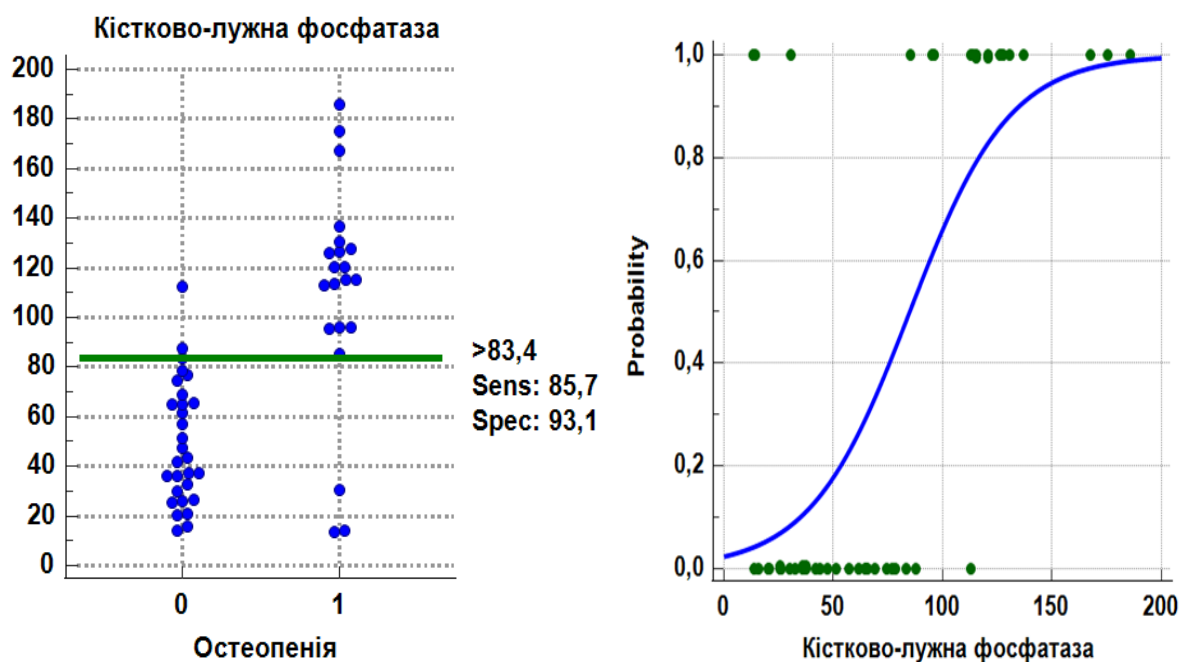


Рис. 5.1 Ймовірність ризику розвитку остеопенії при рівні остеази $> 83,4$ мкг/мл

Встановлено, що діагностичні характеристики сироваткового рівня кістково-лужної фосфатази також можна ще покращити при врахуванні додаткових критеріїв (табл. 5.3).

Зокрема, за умови кістково-лужної фосфатази $> 83,4$ мкг/мл, наявності болю у кістках та оцінки функціонального стану дитини за шкалою $СНАQ > 0,68$ чутливість тесту підвищується до $90,5\%$, а загальна ефективність – до $92,0\%$.

Діагностичні (прогностичні) характеристики рівня кістково-лужної фосфатази у сироватці крові у сполученні з іншими факторами у передбаченні розвитку остеопенії у дітей з ЮІА

Показник	Біль у кістках	Шкала Jadas-27 > 2,7 балів	Шкала CHAQ > 0,68 балів	Рівень 25 (ОН) Д ≤ 27,5 нг/мл	ЧТ/ СП/ ДЕ (%)
Кістково-лужна фосфатаза > 83,4 мкг/мл	-	-	-	-	85,7/ 93,1/ 90,0
	-	+	+	-	95,2/ 86,2/ 90,0
	+	-	+	-	90,5/ 93,1/ 92,0
	+	-	-	+	90,5/ 86,2/ 88,0
	+	+	+	-	90,5/ 96,6/ 94,0
	+	-	+	+	95,2/ 93,1/ 94,0
	+	+	+	+	90,5/ 96,6/ 94,0

Примітки: ЧТ – чутливість, СП – специфічність, ДЕ – діагностична ефективність тесту

Проведено порівняльний аналіз характеристик предикторів ризику розвитку ОС у дітей з ЮІА (табл. 5.4). В роботі визначено, що у дітей з ОС на тлі ЮІА достовірно частіше спостерігалось ураження більше двох суглобів в дебюті захворювання, наявність хоча б одного активного суглоба на момент обстеження, біль у кістках, активність захворювання за шкалою Jadas-27 >2,7 балів та шкалою CHAQ >0,68 балів, відсутність імунобіологічної терапії. Також діти з ОС достовірно частіше отримували дозу метотрексату > 15 мг/м²/тиждень та мали вище порогових значень рівні 25 (ОН) Д, остеокальцину, β-Cross Laps та остеазі.

**Порівняльний аналіз характеристик предикторів розвитку остеопенії
у дітей з ЮІА**

Показник	Точка відсікання (критерій)	Частота, n/%			Відношення шансів	
		Діти без ОС (n=29)	Діти з ОС (n=21)	p ₁	OR (95% CI)	p ₂
1	2	3	4	5	6	7
Вік дитини, роки	> 16	3/10,3	7/33,3	0,045	4,33 (0,97-19,43)	<0,1
Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	4/13,8	8/38,1	0,047	3,85 (0,97-15,21)	<0,1
Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	10/34,5	16/76,2	0,004	6,08 (1,72-21,5)	<0,05
Кількість активних суглобів	> 1	11/37,9	16/76,2	0,007	5,24 (1,50-18,34)	<0,05
Біль у кістках	є	8/27,6	18/85,7	<0,001	15,75 (3,63-68,41)	<0,001
Шкала Jadas-27, бали	> 2,7	14/48,3	18/85,7	0,006	6,43 (1,55-26,67)	<0,05

1	2	3	4	5	6	7
Шкала СНАQ, бали	> 0,68	2/6,9	12/57,1	<0,001	18,0 (3,37-96,23)	<0,001
Відсутність імунобіологічної терапії	так	7/24,1	11/52,4	0,041	3,46 (1,03-11,56)	<0,05
Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	11/37,9	15/71,4	0,019	4,09 (1,22-13,69)	<0,05
25 (ОН) Д, нг/мл	≤ 27,5	10/ 34,5	18/ 85,7	<0,001	11,4 (2,69-48,23)	<0,001
Остеаза, мкг/мл	> 83,4	2/ 6,9	18/ 85,7	<0,001	81,0 (12,29-534,0)	<0,001
β-Cross Laps, нг/мл	> 1,7	3/ 10,3	13/ 61,9	<0,001	14,08 (3,19-62,15)	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	≤ 8,7	7/ 24,1	14/ 66,7	0,003	6,29 (1,81-21,8)	<0,05

Примітка: OR (95% CI) – показник відношення шансів з 95% довірчим інтервалом

Найвищу інформативність для прогнозування ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА мали наступні показники: біль у кістках (I=1,43), оцінка за шкалою СНАQ >0,68 балів (I=2,31), рівень 25 (ОН) вітаміну Д ≤27,5 нг/мл (I=1,01), рівень маркера остеорезорбції β-Cross Laps > 1,7 нг/мл (I=2,0) та рівень остеокальцину ≤ 8,7 нг/мл (I=0,94) (табл. 5.5).

Прогностичні коефіцієнти та інформативність предикторів розвитку остеопенії у дітей з ЮІА

Показник		Точка відсікання (критерій)	ПК	Інформативність за Кульбаком (І)	Ранг (за І)
1	Вік дитини, роки	> 16	+5	0,58	7/8
2	Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	+4	0,54	9
3	Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3	0,72	6
4	Кількість активних суглобів	> 0	+3	0,58	7/8
5	Біль у кістках	є	+5	1,43	3
6	Шкала Jadas-27, бали	> 2,7	+2	0,47	11
7	Шкала СНАQ, бали	> 0,68	+9	2,31	1
8	Відсутність імунобіологічної терапії	так	+3	0,48	10
9	Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	+3	0,46	12
10	Рівень 25 (ОН) Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4	1,01	4
11	β -Cross Laps, нг/мл	> 1,7	+8	2,0	2
12	Остеокальцин, нг/мл	$\leq 8,7$	+4	0,94	5

Примітка. 1) ПК – прогностичний коефіцієнт; 2) І – коефіцієнт інформативності фактору ризику (за Кульбаком).

З огляду на обмежену доступність деяких лабораторних методів діагностики на практиці, було розроблено кілька варіантів моделей для прогнозування ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА.

Модель 1 – враховує клініко-анамнестичні дані перебігу захворювання та рівень 25 (ОН) Д (10 показників) (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Прогнозування ОС у дітей з ЮІА за клініко-анамнестичними даними та рівнем 25 (ОН) Д (модель 1)

Показник		Точка відсікання (критерій)	ПК
1	Вік дитини, роки	> 16	+5
2	Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	+4
3	Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3
4	Кількість активних суглобів	> 1	+3
5	Біль у кістках	є	+5
6	Шкала Jadas-27, бали	> 2,7	+2
7	Шкала CHAQ, бали	> 0,68	+9
8	Відсутність імунобіологічної терапії	так	+3
9	Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	+3
10	Рівень 25 (ОН) Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4

Модель логістичної регресії за сумою балів ПК 10 параметрів була адекватною – $\chi^2=33,8$ ($p<0,001$), значущість коефіцієнтів регресії B_0 і B_1 за критерієм Вальда – $p<0,001$ і $p<0,001$.

Коефіцієнти рівняння регресії – $B_0=-4,2842$; $B_1=0,2438$ (табл. 5.7).

Показники моделі 1 логістичної регресії для оцінки ймовірності остеопенії у дітей за сумарним балом ПК (амбулаторний етап)

Показник	Характеристики
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії	$B_0 = -4,2842 (p < 0,001)$; $B_1 = 0,2438 (p < 0,001)$
Адекватність рівняння за критерієм Пірсона χ^2	$\chi^2=33,8 (p < 0,001)$
Коефіцієнт детермінації Nagelkerke	$R^2 = 0,66$
Прогностична точність моделі за ROC-аналізом	AUC (95% ДІ) = 0,919 (0,806 – 0,977), $p < 0,001$, точка відсікання: сума ПК > 16 балів, ЧТ = 76,2 %, СП = 89,7 %, ДЕ = 84,0 %
Ймовірність розвитку остеопенії (Р) залежно від сумарного балу ПК:	Сума балів ПК:
- дуже низька ($\leq 0,05$)	0-5
- низька ($< 0,25$)	6 - 13
- помірна ($< 0,41$)	14 - 16
- висока ($\geq 0,41$)	17 - 26
- дуже висока ($\geq 0,90$)	≥ 27

Аналіз розподілу розрахованих теоретичних ймовірностей ОС для кожного пацієнта за моделлю 1 показав, що високий ризик ($P > 0,50$ або $> 50\%$) прогнозується, якщо сумарний бал ПК за 10 клініко-анамнестичними показниками та рівнем 25 (ОН) Д перевищує 16 балів. Розподіл пацієнтів за ступенем ризику був наступним: якщо $\Sigma ПК \leq 5$ балів, то ризик дуже низький (Р

$<0,05$), при $6 \leq \Sigma \text{ПК} \leq 13$ балів – низький ($P \leq 0,25$), при $14 \leq \Sigma \text{ПК} \leq 16$ балів – помірний ($P \leq 0,41$), при $\Sigma \text{ПК} \geq 16$ балів – високий ($P \geq 0,41$), в тому числі при $\Sigma \text{ПК} \geq 27$ балів – дуже високий ($P > 0,90$) (табл. 5.6). За таких критеріїв ЧТ методу прогнозування ОС у дітей з ЮІА становить 76,2%, СП – 89,7 %, точність прогнозу – 84,0 % ($p < 0,001$).

Залежність теоретичної ймовірності ОС від сумарного балу ПК, розрахованого за 9 клініко-анамнестичними даними та рівнем 25 (ОН) Д, представлена на рис. 5.2.

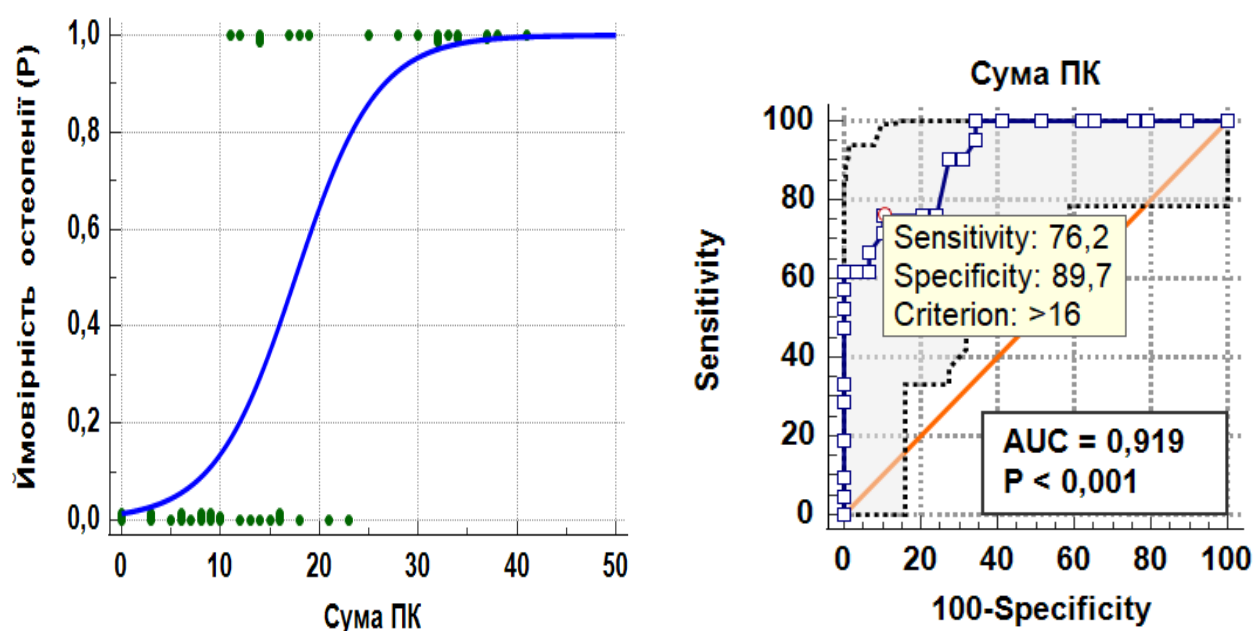


Рис. 5.2 Залежність теоретичної ймовірності ОС від сумарного балу ПК, визначеного на основі клініко-анамнестичних даних та рівня 25 (ОН) Д в сироватці крові (модель 1)

Модель 2 окрім клініко-анамнестичних даних та рівня 25 (ОН) Д враховує також рівні лабораторних МКМ (маркер остеорезорбції β -Cross Laps та остеокальцин) (табл. 5.8).

**Прогнозування ОС у дітей з ЮІА за клініко-анамнестичними даними,
рівнями 25 (ОН) Д та маркерів кісткового метаболізму (модель 2)**

Показник		Точка відсікання (критерій)	ПК
1	Вік дитини, роки	> 16	+5
2	Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	+4
3	Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3
4	Кількість активних суглобів	> 0	+3
5	Біль у кістках	є	+5
6	Шкала Jadas-27, бали	> 2,7	+2
7	Шкала CHAQ, бали	> 0,68	+9
8	Відсутність імунобіологічної терапії	так	+3
9	Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	+3
10	25 (ОН) вітамін Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4
11	β -Cross Laps, нг/мл	> 1,7	+8
12	Остеокальцин, нг/мл	$\leq 8,7$	+4

Модель логістичної регресії за сумою балів ПК 12 параметрів була адекватною – $\chi^2=45,5$ ($p<0,001$), значущість коефіцієнтів регресії B_0 і B_1 за критерієм Вальда – $p=0,002$ і $p=0,002$. Коефіцієнти рівняння регресії – $B_0= -7,2486$; $B_1=0,3363$ (табл. 5.7).

**Показники моделі 2 логістичної регресії для оцінки ймовірності
остеопенії у дітей за сумарним балом ПК**

Показник	Характеристики
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії	$B_0 = -7,2486$ ($p = 0,002$); $B_1 = 0,3363$ ($p = 0,002$)
Адекватність рівняння за критерієм Пірсона χ^2	$\chi^2=45,52$ ($p < 0,001$)
Коефіцієнт детермінації Nagelkerke	$R^2 = 0,80$
Прогностична точність моделі за ROC-аналізом	AUC (95% ДІ) = 0,967 (0,874 – 0,997), $p < 0,001$, точка відсікання: сума ПК > 21 бала, ЧТ = 90,5%, СП = 93,1%, ДЕ = 92,0%
Ймовірність розвитку остеопенії (Р) залежно від сумарного балу ПК:	Сума балів ПК:
- дуже низька ($\leq 0,05$)	0-13
- низька ($< 0,20$)	14 - 17
- помірна ($\leq 0,45$)	18 - 21
- висока ($> 0,45$)	22 - 27
- дуже висока ($\geq 0,90$)	≥ 28

Аналіз розподілу розрахованих теоретичних ймовірностей ОС для кожного пацієнта за моделлю 2 показав, що високий ризик ($P > 0,50$ або $> 50\%$) прогнозується, якщо сумарний бал ПК за клініко-анамнестичними показниками, рівнем 25 (ОН) Д, остеокальцину та маркеру остеорезорбції β -Cross Laps перевищує 21 бал. Розподіл пацієнтів за ступенем ризику був наступним: якщо

$\Sigma\text{ПК} \leq 13$ балів, то ризик дуже низький ($P < 0,05$), при $14 \leq \Sigma\text{ПК} \leq 17$ балів – низький ($P \leq 0,20$), при $18 \leq \Sigma\text{ПК} \leq 21$ балів – помірний ($P \leq 0,45$), при $\Sigma\text{ПК} \geq 22$ балів – високий ($P \geq 0,45$), в тому числі при $\Sigma\text{ПК} \geq 28$ балів – дуже високий ($P > 0,90$) (табл. 5.9). Залежність теоретичної ймовірності ОС від сумарного балу ПК, розрахованого за клініко-анамнестичними даними, рівнем 25 (ОН) Д, остеокальцину та маркера остеорезорбції β -Cross Laps представлена на рис. 5.3.

Дана модель має ще більш високі статистичні показники в порівнянні з першою моделлю: ЧТ=90,5 %, СП=93,1 %, ДЕ=92,0 %. Площа під ROC-кривою – $\text{AUC}=0,967$ ($0,874 - 0,997$) при $p < 0,001$.

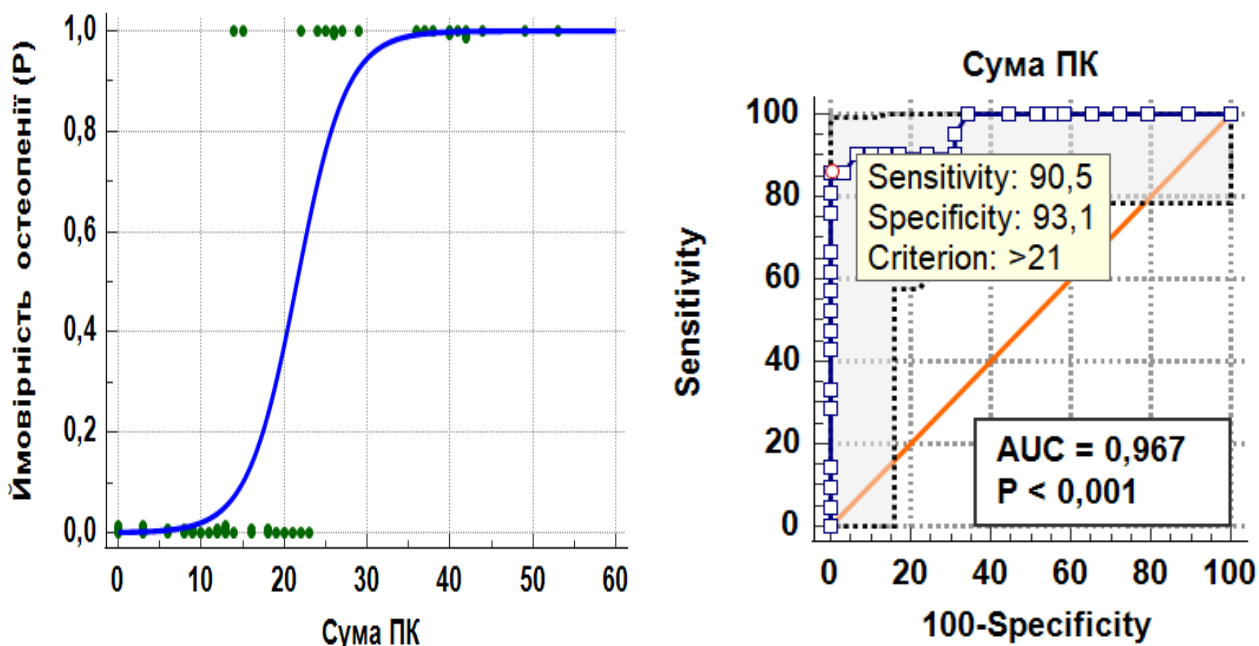


Рис. 5.3 Залежність теоретичної ймовірності ОС від сумарного балу ПК, визначеного на основі клініко-анамнестичних даних, рівня 25 (ОН) Д, остеокальцину та маркера остеорезорбції β -Cross Laps (модель 2)

Для демонстрації використання прогностичних моделей наводимо клінічні приклади.

Приклад використання моделі 1. Пацієнтка, 15 років, хворіє на ЮІА, олігоартикулярний варіант, серонегативний, ANA-негативний, HLAB27-

негативний, з двох років (загальний стаж захворювання – 13 років). В дебюті захворювання відмічалось ураження трьох суглобів (двох колінних та правого кульшового). Отримує базисну терапію: метотрексат – 15 мг/м²/тиждень підшкірно, фолієву кислоту та імунобіологічну терапію моноклональними антитілами до інтерлейкіну-6 (Тоцилізумаб).

На момент огляду скаржитись на болі у кістках, обмеження рухів у колінних суглобах та ранкову скутість до 15 хвилин. При об'єктивному обстеженні: загальний стан дитини середнього ступеня важкості за рахунок суглобового синдрому. Фізичний розвиток нижче середнього, гармонійний: зріст – 155 см (-1,7 δ), вага – 44 кг (-0,7 δ). Шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, периферичні лімфовузли не збільшені. Відмічається дефігурація обох колінних суглобів, більше правого. Активні та пасивні рухи в суглобах дещо обмежені. Оцінка за шкалою JADAS-27 – 3,6 балів, за шкалою CHAQ – 1,47 балів. Рівень 25 (ОН) Д – 13,6 нг/мл.

Таблиця 5.10

Приклад визначення ризику ОС у пацієнтки по сумі діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак

Характеристика	Точка відсікання	ПК
Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	+4
Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3
Кількість активних суглобів	2	+3
Біль у кістках	є	+5
Шкала Jadas-27, бали	$> 2,7$	+2
Шкала CHAQ, бали	$> 0,68$	+9
Рівень 25 (ОН)Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4

В таблиці 5.10 наочно відображено розрахунок ризику ОС. При складанні діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак (табл. 5.10) отримуємо 30 балів, що свідчить про дуже високий ризик розвитку ОС у даного пацієнта та потребує певних лікувально-профілактичних дій.

Приклад використання моделі 2.

Пацієнт, 13 років, хворіє на ЮІА, олігоартикулярний варіант, серонегативний, ANA-позитивний, HLAB27-негативний, з 8 років (загальний стаж захворювання – 5 років). В дебюті захворювання відмічалось ураження лівого колінного суглоба та обох гомілкоstopових суглобів. Отримує базисну терапію: метотрексат – 17,5 мг/м²/тиждень підшкірно, фолієву кислоту та імунобіологічну терапію інгібітором фактора некрозу пухлин- α .

На момент огляду скарги відсутні. При об'єктивному обстеженні: загальний стан дитини відносно задовільний. Зріст – 159 см (+0,1 δ), вага – 58 кг (+2,6 δ). Шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, периферичні лімфовузли не збільшені.

Суглоби без явних ознак активного запалення, активні та пасивні рухи у повному обсязі. Оцінка за шкалою JADAS-27 – 5,7 балів, за шкалою CHAQ – 0,11 балів. Рівень 25 (ОН) Д – 17,5 нг/мл. Рівень остеокальцину – 2,5 нг/мл, рівень маркера остеорезорбції β -Cross Laps – 2,43 нг/мл.

При складанні діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак (табл. 5.11) отримуємо 24 бали, що свідчить про високий ризик розвитку ОС у даного пацієнта та потребує певних лікувально-профілактичних дій.

Таким чином, розроблені нами прогностичні моделі є адекватними, мають високу чутливість, специфічність та діагностичну ефективність, можуть використовуватись в клінічній педіатрії для персональної оцінки ступеня ризику розвитку ОС у дітей з ЮІА, виділення груп високого ризику та проведення профілактики можливих ускладнень.

Приклад визначення ризику ОС у пацієнтки по сумі діагностичних коефіцієнтів прогностично значущих ознак

Показник		Точка відсікання (критерій)	ПК
1	Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3
2	Шкала Jadas-27, бали	$> 2,7$	+2
3	Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	+3
4	25 (ОН)Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4
5	β -Cross Laps, нг/мл	$> 1,7$	+8
6	Остеокальцин, нг/мл	$\leq 8,7$	+4

Дані прогностичні моделі були апробовано на практиці протягом 6 місяців. Для тестування даних моделей були залучені 35 пацієнтів з ЮІА. Для призначення додаткової саплементації вітаміну Д враховували сучасні рекомендації вітчизняних фахівців з ЮІА (Т. В. Марушко та співав., 2019, Н. С. Шевченко, Л.Ф. Богмат та співав., 2021, Муквіч О.М., Вдовіна Н.М., Омельченко Л.І. та співав., 2022). та кількість балів за результатами розроблених прогностичних моделей 1 та 2.

Модель 1, що враховує клініко-анамнестичні дані перебігу захворювання та рівень 25 (ОН) Д, рекомендували використовувати як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі надання медичної допомоги. Після визначення ступеню ризику остеопенії приймали рішення щодо подальших дій.

Якщо ризик низький, то пацієнтам з ЮІА було рекомендовано приймати холекальциферол у дозі 2000 МО постійно, протягом всього календарного року, навіть якщо рівень 25 (ОН) Д вище 27,5 нг/мл (з повторною оцінкою рівня ризику

ОС через 3-6 міс). Якщо ризик був помірним, то розглядалось призначення дози 3000 - 4000 МО на добу з корекцією дози кожні 3 місяці, опираючись саме на сумарні бали за прогностичною моделлю 1, а не тільки на рівень 25 (ОН) Д.

Якщо ризик був високим, то рекомендували визначення МКМ в сироватці крові та оцінювали ризик ОС за моделлю 2. При помірному ризику за цією моделлю продовжували лікування дитини з додатковою саплементацією віт Д в дозі 3000 - 4000 МО з переоцінкою ризику ОС кожні 3 місяці.

При високому ризику за моделлю 2 дитину відносили до групи підвищеної уваги по розвитку остеопорозу та направляли на ДРА.

Підвищення рівня кісткової лужної фосфатази вище діагностичного рівня було одним з показань для контрольного денситометричного дослідження. В нашому дослідженні всі діти з Z - показника мінеральної щільності кісткової тканини ≤ -2 за даними ультразвукової денситометрії та при наявності інших клінічних показань або факторів ризику направлялись на ДРА в умовах діагностичного відділення лікарні.

Згідно з результатами нашого дослідження у 11,7 % хворих на ЮІА було виявлено клініко-рентгенологічні ознаки ОП, серед яких було 11 дівчаток (57,9 %) та 8 хлопчиків (42,1 %). На підставі аналізу Вальда також було створено ще одну модель ймовірності розвитку саме ОП у дітей з ЮІА (табл. 5.12).

Прогноз розвитку ОП у дітей ЮІА розраховується на підставі складання значень ДК конкретного хворого. Якщо індивідуальне значення суми ДК дорівнює 6 балів, ймовірність розвитку ОП становить 80,0 %, якщо 9,5 балів – то 90,0 %, якщо 13 балів – то 95,0 %. Розроблена нами модель прогнозу розвитку ОП у дітей ЮІА відрізняється хорошими характеристиками, так її чутливість становить 94,74 %, специфічність – 93,75 %, позитивна ймовірність хвороби – 15,16 %, негативна ймовірність хвороби – 15,16 %, прогностична цінність результату – 66,67 %, прогностична цінність негативного результату – 99,26 %.

Модель прогнозу розвитку остеопорозу у дітей ЮІА

Показник	Значення	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
1	2	3
Вік, роки	5 - 10	-2,14
	11 - 14	-1,65
	15 – 18	+2,10
Тригер розвитку захворювання не інфекційної природи	Ні	-1,42
	Так	+4,90
Ураження шийних суглобів в дебюті захворювання	Ні	-0,36
	Так	+5,76
Кількість уражених груп суглобів в дебюті захворювання	1 - 2	-1,30
	Більш за 3	+6,21
Порушення ходи	Ні	-1,46
	Так	+3,31
Контрактури суглобів	Ні	-1,79
	Так	+4,92
Оцінка активісти патологічного процесу за шкалою JADAS-27, бали	0 - 7	-0,61
	8 - 14	+0,01
	15 - 21	+4,56
Оцінка функціонального стану за анкетною CHAQ, бали	0 - 0,33	-3,34
	0,34 - 0,66	+7,78
	0,67 - 1,00	+6,99
ШОЕ, мм/год	2,00 - 16,33	-1,53
	16,34 - 30,66	+8,87

1	2	3
С-реактивний білок, г/л	Норма	-0,29
	Підвищений	+3,92
Іонізований кальцій, ммоль/л	0,99 - 1,11	+6,99
	1,12 - 1,22	0,00
	1,23 - 1,34	0,00
25 (ОН) Д, нг/мл	4,20 - 23,60	+3,16
	23,60 - 43,00	+0,01
Остеокальцин, нг/мл	0,37 - 2,12	+0,19
	2,13 - 3,00	+6,02
Паратгормон, пг/мл	13,90 - 53,60	-3,98
	53,61 - 93,30	+6,81

Зниження значення іонізованого кальцію нижче 1,11 ммоль/л, 25(ОН) Д нижче 23,6 нг/мл та паратгормону вище 53,61 пг/мл було асоційовано з підвищенням ризику остеопорозу в 5; 2,1 та 4 рази відповідно ($p < 0,05$) за даними мультифакторного аналізу.

Оцінка ступеня ризику пацієнтів, що мали клініко-рентгенологічні ознаки ОП показали, що всі вони мали одночасно й високий рівень ризику за регресійною моделлю 2 (тобто була відповідність між результатами моделювання за аналізом Вальда та логістичною регресією), і це також може бути перевіркою адекватності та інформативності запропонованих нами прогностичних шкал.

Як показав аналіз результатів впровадження в практичну медицину запропонованих нами діагностичних підходів до ранньої комплексної діагностики остеопенії у дітей з ЮІА, це дозволило покращити її виявлення

(кількість встановлених ОС зросла в середньому на 23-25% серед дітей з ЮІА), сформувати групи ризику дітей по остеопорозу на тлі ЮІА з розрахунком ступеня персонального ризику, раціонально підходити до визначення цільового рівня 25(ОН)Д в сироватці крові для кожного пацієнта з ЮІА та обґрунтовано направляти на ДРА за необхідністю.

Праці, в яких опубліковано основні наукові матеріали розділу 5:

1. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Маковіїчук ОА. Можливості логістичного регресійного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія.Україна. 2024;8(144):24-29. DOI: 10.15574/SP.2024.8(144).2429
2. Makoviichuk O. Markers associated with the development of osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis. Child's health. 2024;19(3):152–155.
3. Маковіїчук ОА, Ільченко СІ. Сучасні підходи до визначення ризику остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Проблеми клінічної педіатрії. 2025;1(67):78-84.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема розповсюдженості вторинної остеопенії на фоні різних патологічних станів у дітей є очевидною. Результати багатьох досліджень свідчать, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини у дітей виникає раніше типових клінічних симптомів самого остеопенічного синдрому. І тому донозологічна діагностика порушень остеогенезу в дитячому віці є шансом запобігання виникнення остеопорозу. Підвищення обізнаності про фактори ризику для педіатричного остеопорозу, скринінг стану кісткової тканини з використанням не інвазивних, але інформативних та специфічних, методів діагностики, виділення груп високого ризику серед дітей з хронічною соматичною патологією можуть призвести до раннього виявлення, корекції та профілактики безсимптомних переломів і запобігання подальшого пошкодження кісток.

ЮІА відноситься до тих захворювань, при перебігу яких створюються умови для розвитку зниження щільності кісткової тканини із-за наявності системного запалення, побічних ефектів лікарських препаратів, зниження рухливості хворих із-за симптомів захворювання. Вага впливу кожного з цих факторів окремо своя і тому для розрахунку загального ризику розвитку остеопенії необхідним є мультифакторний аналіз і математичне моделювання.

Метою нашого дослідження було підвищити ефективність діагностики остеопенічного синдрому у дітей з ЮІА шляхом визначення ранніх інформативних прогностичних предикторів на основі аналізу клініко-лабораторних та функціональних показників.

Серед завдань дослідження виділяли: вивчити клініко-анамнестичні характеристики остеопенічного синдрому у дітей на тлі ЮІА та встановити його асоціації з особливостями перебігу захворювання; визначити взаємозв'язки між

станом мінеральної щільності кісткової тканини, вмістом 25(ОН)Д в сироватці крові та активністю запалення у дітей з ЮІА; дослідити концентрації маркерів кісткового метаболізму (остеокальцину і β -CrossLaps) в сироватці крові, їх асоціації з іншими біохімічними показниками та визначити їх роль в ранній діагностиці ОС у дітей, хворих на ЮІА; визначити рівень сироваткової кістково-лужної фосфатази (остеази), її специфічність та інформативність у діагностиці остеопенічного синдрому в дітей з ЮІА; оцінити прогностичну значимість клінічних та лабораторно-інструментальних показників з виділенням найбільш оптимальних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення остеопенії у пацієнтів з ЮІА.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), в рамках науково-дослідної роботи кафедри «Удосконалення діагностики та профілактики ураження кістково-м'язової системи у дітей з найбільш поширеними хронічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 0121U114363).

В дослідження було включено 147 дітей віком від 5 до 18 років з встановленим діагнозом ЮІА оліго- та поліартрикулярного варіантів, які перебували в 2020-2024 рр. на двох базах спеціалізованих педіатричних відділень, які є клінічними базами Дніпровського державного медичного університету (ректор – д. мед. н., академік НАМН України Перцева Т.О.). Усі учасники (батьки та пацієнти) дали згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних та були ознайомлені з метою та задачами дослідження.

В роботі використовували такі методи дослідження: клініко-анамнестичні (в т. ч. візуальна аналогова шкала, шкала JADAS-27, опитувальник CHAQ); лабораторні: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні (в т. ч. рівень в сироватці крові вітаміну Д, кістково-лужної фосфатази (остеази), маркеру остеорезорбції β -CrossLaps, остеокальцину); інструментальні (в т. ч.

денситометрія кісток, УЗД та рентгенографія суглобів); статистичні (в т. ч. ROC-аналіз, метод логістичної регресії, прогнозування).

На першому етапі роботи всім дітям було проведено ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку, дебюту та тривалості ЮІА, клінічних особливостей та лікування захворювання, загальноприйняте для цієї патології лабораторне та інструментальне обстеження. На другому етапі роботи проведено аналіз результатів лабораторно-інструментальних досліджень (в т. ч. ультразвукової денситометрії, визначення концентрацій МКМ в сироватці крові) пацієнтів та розподіл їх на основі визначеної МЩК на дві підгрупи: діти з ОС (n=61) та без ОС (n= 86), що були групами порівняння. Третій етап роботи включав математично-статистичний аналіз з визначенням інформативності й специфічності окремих показників з наступною розробкою прогностичної моделі ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА. Останній етап включав формування висновків та практичних рекомендацій.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження було здійснено за допомогою програми “STATISTICA v. 6.1”. В залежності від характеру розподілу використовували параметричні та непараметричні методи з визначенням кількості спостережень (n), середньої величини (M), стандартного відхилення (SD), стандартної похибки середньої (m), довірчого інтервалу (95% ДІ), медіани (Me) з міжквартильним інтервалом (25–75%).

На сьогодні прогнозування в клінічній медицині є важливим, але і відповідальним процесом. Прогностичні моделі повинні бути адекватними та зручними для застосування на практиці. В роботі для побудови прогностичних моделей застосовувався метод бінарної логістичної регресії. Саме метод логістичної регресії набув широкого поширення у медичних дослідженнях, що застосовуються для прогнозування та оцінки ймовірності належності спостереження до тієї чи іншої градації якісної ознаки. Такі результати легко

інтерпретувати, що є важливим для клініцистів. Крім того, бінарна логістична регресія дозволяє виявити предиктори, які мають приховані взаємозв'язки.

Оцінка розподілу пацієнтів по ступеню активності ЮІА за шкалою JADAS-27 показала, що найбільшу частку склали пацієнти з ремісією (73,24%), майже однаковий відсотковий розподіл спостерігався в обох групах спостереження.

Серед скарг пацієнтів з олігоартритом найчастіше реєструвалися загальна втома, ранкова скутість та артралгія, не було суттєвих відмінностей у порівнянні з групою пацієнтів із поліартритом. Водночас у дітей з поліартритом достовірно частіше відзначалися деформація суглобів, загальна втома та порушення ходи порівняно з пацієнтами, які мали олігоартрит ($p < 0,05$).

При інструментальному дослідженні суглобового синдрому рентгенографічні зміни були зареєстровані достовірно частіше ($p < 0,05$) у пацієнтів із поліартритом. Синовіт Grade 1 ступеня був зареєстрований з однаковою частотою в обох групах спостереження та складав. Лише у 3% обстежених дітей, зокрема в групі поліартриту, спостерігався синовіт Grade 2, що свідчить про наявність більш вираженого запального процесу.

Результати оцінки функціональної активності за опитувальником CHAQ показали, що в групі дітей з поліартритом частіше реєструвалась помірна порушення (44,68%), що в порівнянні значно більше ніж у групі з олігоартритом.

Дослідження рівня кальцію в сироватці крові у дітей із різними варіантами перебігу ЮІА показало, що середній рівень іонізованого кальцію вірогідно не різнився між підгрупами з олігоартритом та поліартритом ($p > 0,05$), що співпадає з результатами інших дослідників [17]. Не виявлено достовірної різниці середніх рівнів іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові у дітей з ОС та без ОС. Нещодавні дослідження (Ю.Г. Антипкін, Ю.В. Марушко, Л.І. Омельченко та співав., 2022) свідчать про нестійкість кальцій-фосфорного обміну на тлі хронічних захворювань у дітей, підкреслюється, що рівень загального кальцію у сироватці крові хворих не завжди відображає стан істинного кальцієвого

гомеостазу в організмі і не збігається з показниками вмісту іонізованої фракції, яка відповідає за основні фізіологічні ефекти дії цього мінералу. Концентрація іонізованого кальцію при цьому може коливатися як у бік підвищення її, так і, навпаки, зменшення. Такі зміни у концентраціях загального та іонізованого кальцію в сироватці крові у хворих на ЮІА підтверджують нестабільність кальцієвого гомеостазу, його напруженість вже на ранніх стадіях захворювання [9].

Ультразвукова денситометрія була проведена 147 хворим на ЮІА, за даними якої у 61 пацієнтів (41,5 %) був діагностований ОС різного ступеня вираженості. Згідно з критеріями ВООЗ, І ступінь остеопенії ($-1,0 \text{ SD} < \text{Z-індекс} > -1,5 \text{ SD}$) виявлено у 19,7 % випадків ($n=12$), ІІ ступінь ($-1,5 \text{ SD} \leq \text{Z-індекс} \leq -2,0 \text{ SD}$) – у 34,4 % ($n=21$), ІІІ ступінь ($-2,0 \text{ SD} \leq \text{Z-індекс} \leq -2,5 \text{ SD}$) – у 29,5 % ($n=18$). У 10 пацієнтів (16,4 %) Z-індекс був нижчим за -2,5, що відповідає критеріям ОП.

Під час проведення ультразвукової оцінки МЩКТ ми спиралися на результати низки досліджень, які підтверджують специфічність кількісної ультразвукової діагностики та її співставність із ДРА. У роботі М. Delshad та співавт. (2021) було встановлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між показниками ультразвукової денситометрії та ДРА у здорових дітей [27]. Дослідження S. Cerar та ін. (2023) підкреслює важливість кількісного ультразвукового методу для скринінгу тяжких метаболічних порушень кісткової тканини навіть у новонароджених, а також для моніторингу розвитку кісток і оцінки ефективності терапії [23].

Клінічні симптоми остеопенії на ранніх етапах неспецифічні і в основному сприймаються як прояви захворювання. Серед найбільш специфічних були болі в кінцівках і /або в спині, які посилюються при фізичному навантаженні. Нами встановлено, що такі клінічні симптоми як біль у кістках і спині, скарги на порушення ходи, дефігурація суглобів, ураження шийних суглобів, наявність сколіозу та карієсу були асоційовані тільки зі значним зниженням мінеральної

щільності кісток, тоді коли Z-індекс за даними денситометрії був нижче -2,0. У жодного з обстежених хворих як з ОС, так і без нього не зафіксовано наявності переломів в анамнезі, що може бути пов'язано з обмеженням рухової активності дітей на тлі основного захворювання.

Діти з ОС мали достовірно вищу активність захворювання за шкалою Jadas-27, порівняно з дітьми без ОС та більш виражені функціональні порушення за шкалою CHAQ ($p < 0,05$).

При аналізі залежності рівня вітаміну Д від клінічного варіанта ЮІА встановлено, що у дітей з олігоартритом його рівень був вищим (24,80 [15,89; 36,81] нмоль/л), ніж у пацієнтів із поліартритом (19,62 [4,2; 25,75] нмоль/л). Статистичний аналіз продемонстрував достовірну різницю між цими групами ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражене зниження рівня вітаміну Д у дітей саме з поліартритом та співпадає з результатами інших дослідників (Н.С. Шевченко, Ю.В. Хаджинова, 2020).

Дослідження вмісту 25(ОН)Д в сироватці крові як важливого діагностичного критерія ОС показало, що у дітей з ОС він був достовірно нижчим, аніж у дітей без ОС. На сьогодні дискутується відношення до вітаміну Д як протизапального фактору в патогенезі ЮІА. Припускають (С. Sengler, J. Zink, J. Klotzsche et al., 2018), що достатній рівень забезпеченості організму вітаміном Д призводить до переходу від прозапального до більш толерантного імунного статусу [62]. Таким чином, дефіцит вітаміну Д може відігравати певну роль у патогенезі автоімунних захворювань, а корекція достатнього рівня вітаміну Д в сироватці крові, за думкою S.Charuvaniј, Н.Malakorn та співав. (2023), може протидіяти негативному впливу запалення на здоров'я кісток [65,66].

За результатами наших досліджень, вміст ІЛ-6 в сироватці крові був достовірно вище у дітей з ОС порівняно із хворими без ОС, що ще раз підтверджує наукову гіпотезу про роль активного запалення в розвитку

остеопенії у дітей. Відомо, що підвищена місцева та системна продукція прозапальних цитокінів відіграє ключову роль у роз'єднанні опосередкованого остеобластами формування кістки та опосередкованої остеокластами кісткової резорбції, таким чином змінюючи нормальне ремоделювання скелета в дитячому віці. Доведено, що ІЛ-6 відіграє важливу роль у розвитку автоімунних захворювань, пов'язаних саме з системним ОП. ІЛ-6 є одним із центральних медіаторів активності остеокластів та важливим фактором ризику асоційованого з артритом остеопорозу. Високі сироваткові концентрації самого цитокіну та його рецептора корелюють з прогресуванням кістково-хрящової деструкції [4,50]. В нашій роботі встановлено асоціації рівня ІЛ-6 з активністю запалення та зниженням МЩКТ. При чому виявлено достовірний від'ємний кореляційний взаємозв'язок рівня інтерлейкіну-6 та Z-показником як у хворих з ОС ($r=-0,65$, $p<0,05$), так і у хворих без ОС ($r=-0,65$, $p<0,05$).

Z-показник у дітей з ОС корелював зі стажем захворювання ($r=-0,50$, $p<0,05$), кількістю активних суглобів ($r=-0,49$, $p<0,05$), активністю захворювання за шкалою JADAS-27 ($r=-0,47$, $p<0,05$) та рівнем інтерлейкіну-6 ($r=-0,65$, $p<0,05$), тривалістю лікування метотрексатом ($r=-0,49$, $p<0,05$), рівнем 25(ОН)Д ($r=0,60$, $p<0,05$), а також ознаками остеопорозу за даними рентгенологічного дослідження ($r=-0,49$, $p<0,05$).

За даними рентгенографії у 19 хворих на ЮІА (11 дівчаток та 8 хлопчиків) виявлялися ознаки ОП. Рентгенологічні симптоми корелювали з даними ультразвукової денситометрії, всі пацієнти мали Z-показник менше -2.0, що свідчили про високий ступінь системної остеопенії. Характерною особливістю хворих на ЮІА з ОП був низький рівень вмісту 25(ОН) Д в сироватці крові, який становив $17,73 \pm 1,65$ нг/мл.

В ході дослідження вперше вивчено стан сучасних МКМ, а саме β -Cross Laps, остеокальцину та остеази, їх асоціації між собою та взаємозв'язки з перебігом та клінічною активністю захворювання, рівнем 25(ОН)Д,

мікроелементами, прозапальними цитокінами в сироватці крові у дітей з остеопенічним синдромом на тлі ЮІА, а також визначення достовірної різниці в підгрупах дітей з ОС та без ОС.

Встановлено, що середній вміст остеокальцину у дітей з ЮІА складав 10,4 [1,8; 36,1] нг/мл та достовірно не різнився у хворих з полі- та олігоартикулярним варіантом захворювання (10,4 [3,7; 22,7] нг/мл проти 14,4 [1,8; 3,6] нг/мл відповідно, $p > 0,05$). При цьому у 7 (14,0 %) дітей перевищував референтні значення (2-22 нг/мл).

Дослідження маркеру остеорезорбції β -Cross Laps показало, що у дітей з ЮІА його середній вміст складав 1,5 [0,9; 1,85] нг/мл та достовірно не різнився у хворих з полі- та олігоартикулярним варіантами захворювання (1,6 [0,93; 2,14] нг/мл проти 1,4 [0,89; 1,76] нг/мл відповідно, $p > 0,05$). При цьому у 15 (30,0 %) дітей вміст маркеру остеорезорбції β -Cross Laps перевищував вікові референтні значення.

Дані щодо вивчення вмісту маркеру остеорезорбції β -Cross Laps в сироватці крові у дітей з ЮІА в літературі поодинокі. Отримані нами дані узгоджуються з результатами М. Janicka-Szczepaniak та співав. (2018), які опублікували середні концентрації β -Cross Laps у дітей з ЮІА [91]. Нещодавно польські дослідники (J.Gajewska, M. Chelchowska, G. Rowicka, 2024) оприлюднили середні значення сироваткових МКМ у здорових дітей різного віку, що дало можливість нам проводити порівняння отриманих даних з урахуванням вікових значень [106].

В роботі досліджено також гендерні відмінності вмісту остеокальцину та β -Cross Laps у хворих на ЮІА. Встановлено, що у дівчат рівень остеокальцину був достовірно нижчим, ніж у хлопців і складав 9,3 [4,7; 16,2] проти 12,4 [7,3; 24,2] нг/мл. В той же час рівень маркеру остеорезорбції β -Cross Laps достовірно не різнився у хлопців та дівчат і складав 1,58 [0,87; 2,1] проти 1,42 [0,9; 1,8] нг/мл відповідно ($p > 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз виявив позитивний взаємозв'язок остеокальцину з Z-показником за даними денситометрії ($r=0,44$, $p<0,05$) та рівнем 25 (ОН)Д ($r=0,60$, $p<0,05$), від'ємний взаємозв'язок – з віком дитини ($r=-0,31$, $p<0,05$), з активністю захворювання ($r=-0,88$, $p<0,05$) та кількістю активних суглобів ($r=-0,29$, $p<0,05$). Отже, чим старше дитина та вищий ступінь запалення, тим більше страждає процес ремоделінгу кісткової тканини за рахунок порушення остеосинтезу, про що свідчить більш низький рівень остеокальцину. Вміст сироваткового β -Cross Laps також корелював з Z-показником за даними денситометрії ($r=-0,42$, $p<0,05$) та рівнем 25 (ОН)Д ($r=-0,40$, $p<0,05$).

За допомогою ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівнів сироваткових маркерів остеосинтезу та остеорезорбції для розвитку ОС у дітей з ЮІА. Так, для остеокальцину пороговим значенням визначено $\leq 8,7$ нг/мл (чутливість – 66,7 %, специфічність – 75,9 %, діагностична ефективність тесту – 72,0 %, площа під кривою (AUC) – 0,752 (95% ДІ 0,610-0,863), для маркеру остеорезорбції β -Cross Laps пороговим значенням визначено $>1,7$ нг/мл (чутливість – 61,9 %, специфічність – 89,7 %, діагностична ефективність тесту – 78,0 %, площа під кривою (AUC) – 0,796 (95% ДІ 0,658-0,896).

Встановлено, що у частини хворих на ЮІА вміст сироваткового β -Cross Laps був значно підвищеним за умов нормальних показників МЩКТ за даними інструментального дослідження. Ці дані дозволяють стверджувати, що даний МКМ може використовуватись для доклінічної діагностики або старту розвитку остеопенії у дітей з системним запаленням.

Результати кореляційного аналізу виявили достовірні від'ємні взаємозв'язки між рівнем сироваткової остеази з 25(ОН)Д ($r=-0,48$, $p<0,05$), МЩКТ ($r=-0,51$, $p<0,05$) та остеокальцином ($r=-0,36$, $p<0,05$), а також позитивні взаємозв'язки з активністю захворювання за шкалою Jadas-27 ($r=0,34$, $p<0,05$), дозою метотрексату в базисній терапії ($r=0,30$, $p<0,05$) та концентрацією β -Cross

Laps ($r=0,63$, $p<0,05$). Ці дані свідчать про специфічність даного біомаркера, що обговорюється й в інших наукових дослідженнях.

Не було встановлено взаємозв'язку між рівнем остеази та загальної лужної фосфатази ($r=-0,07$, $p>0,05$). Крім того не виявлено також достовірних взаємозв'язків рівня ЛФ з Z-показником за результатами УЗ-денситометрії ($r=0,32$, $p>0,05$), рівнем 25 (ОН)Д ($r=0,24$, $p>0,05$) та активністю захворювання ($r=-0,10$, $p>0,05$). Це підтверджує низьку специфічність загальної ЛФ в діагностиці ОС у дітей з ЮІА. Отже, референтні значення загальної ЛФ не виключають наявності змін кісткового патерну. Ці дані співпадають з результатами деяких досліджень у дорослих [15,103,107].

На підставі проведеного ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівня остеази для діагностики ОС у дітей з ЮІА $>83,4$ мкг/л (чутливість – 85,7 %, специфічність – 93,1 %, діагностична ефективність тесту – 90,0 %, площа під кривою (AUC) - 0,864 (95% ДІ 0,737-0,944).

Проведено порівняння специфічності встановленого порогового значення вмісту остеази в сироватці крові з такими показниками, як вміст 25 (ОН) Д та активність ЮІА за шкалою Jadas-27. Встановлено, що за умов їх однакової чутливості (85,7 %) специфічність була найвищою саме у остеази (93,1 % проти 65,5% та 51,7 % відповідно). Чутливість та специфічність рівня сироваткового остеокальцину також була нижче порівняно з остеазою: при його оптимальному пороговому значенні $<8,7$ нг/мл (чутливість – 66,7 %, специфічність – 75,9 %, площа під кривою (AUC) – 0,752 (95% ДІ 0,610 - 0,863).

Чутливість та специфічність вмісту сироваткового маркеру остеорезорбції β -Cross Laps також була нижче порівняно з остеазою, але більш специфічною в порівнянні з остеокальцином. Ці результати статистичного аналізу ще раз підтверджують високу діагностичну значущість рівня сироваткової остеази у дітей серед сучасних МКМ.

Отже, оцінка зміни біохімічних МКМ для діагностики ОС у дітей з ЮІА – це ключове доповнення до денситометрії, що дозволяє судити про швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини. Аналіз цих даних дозволить не тільки своєчасно діагностувати ОС, але й виявляти стани, що пов'язані з ризиком втрати МЩКТ у майбутньому.

Одним із завдань роботи було оцінити прогностичну значимість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення остеопенії у пацієнта з ЮІА та побудова адекватної, зручної для застосування у практичній медицині прогностичної моделі.

Попередньо було проаналізовано 54 показника, що можуть призводити до ОС у дітей з ЮІА. Надалі на підставі проведеного кореляційного аналізу малоінформативні ознаки було виключено з роботи, а найбільш вагомими предикторами формування остеопенії увійшли до прогностичної таблиці. Найбільш вагомими предикторами для прогнозування ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА є: біль у кістках ($I=1,43$), оцінка за шкалою CHAQ $>0,68$ балів ($I=2,31$), рівень 25 (ОН) Д $\leq 27,5$ нг/мл ($I=1,01$), рівень маркера остеорезорбції β -Cross Laps $> 1,7$ нг/мл ($I=2,0$) та рівень остеокальцину $\leq 8,7$ нг/мл ($I=0,94$).

На основі логістичного регресійного аналізу створено дві прогностичні моделі ризику розвитку ОС у хворих на ЮІА, що мають високоякісні операційні характеристики за чутливістю, специфічністю, діагностичною (прогностичною) ефективністю та дозволяють розрахувати персональний ступінь ризику остеопенії. Впровадження в практичну медицину запропонованих нами діагностичних підходів до ранньої комплексної діагностики остеопенії у дітей з ЮІА дозволило покращити її виявлення та сформувати групи ризику дітей по остеопорозу на тлі ЮІА з розрахунком ступеня персонального ризику,

раціонально підходити до визначення цільового рівня 25(ОН)Д в сироватці крові для кожного пацієнта з ЮІА та обґрунтовувати направлення на ДРА.

Таким чином, в роботі підтверджено концепцію, що провідним фактором, який впливає на розвиток остеопенії та її ступінь при ЮІА в умовах сучасних підходів до базисної терапії, є активність запального процесу, що підтверджується встановленими асоціаціями між зниженням щільності кісток, клінічною активністю захворювання, вмістом в сироватці крові інтерлейкіну-6, вітаміну Д та станом маркерів кісткового метаболізму. Процеси порушення остеогенезу починаються з активації остеорезорбції на тлі системного запалення у дітей з ЮІА ще до явних проявів остеопенії. Вивчення стану сироваткових МКМ у таких пацієнтів розширюють можливості прогнозування та діагностики остеопенії на ранніх етапах.

ВИСНОВКИ

1. Ювенільний ідіопатичний артрит у 41,5 % хворих супроводжується розвитком остеопенічного синдрому різного ступеня. Серед клінічних ознак, що асоціюються зі значним зниженням мінеральної щільності кісток, є вік старше 16 років, тригер захворювання неінфекційної природи, наявність сколіозу, кількість уражених груп суглобів більше 2 у дебюті, скарги на біль у кістках, порушення ходи, дефігурація суглобів, високе значення за шкалами JADAS-27 та CHAQ.

2. Показник ультразвукової денситометрії має вірогідний непрямий зв'язок із ознаками ОП за даними рентгенологічного дослідження ($r=-0,49$, $p<0,05$), негативно пов'язаний із тривалістю лікування метотрексатом ($r=-0,49$, $p<0,05$), має пряму кореляцію із вмістом 25 (ОН)Д ($r=0,60$, $p<0,05$). Встановлені асоціації між станом кісткової тканини та кількістю активних суглобів ($r=-0,49$, $p<0,05$), активністю захворювання за шкалою JADAS-27 ($r=-0,47$, $p<0,05$) та рівнем інтерлейкіну-6 ($r=-0,65$, $p<0,05$) підтверджують, що провідним фактором, який впливає на розвиток остеопенії при ЮІА, є активність запального процесу.

3. У дітей з остеопенією на тлі ЮІА переважають процеси остеорезорбції над остеосинтезом, про що свідчать вірогідно високий вміст β -CrossLaps з одночасним зниженням остеокальцину в сироватці крові. Визначено різноспрямовані кореляційні залежності вмісту маркеру остеорезорбції β -Cross Laps та остеокальцину з Z-показником за даними денситометрії ($r=-0,42$; та $r=0,44$, $p<0,05$ відповідно) та рівнем 25 (ОН)Д ($r=-0,40$ та $r=0,60$, $p<0,05$ відповідно). Доведено сильний негативний зв'язок рівня остеокальцину із кількістю балів за шкалою JADAS-27 ($r=-0,88$, $p<0,05$), що підтверджує вплив запальної активності захворювання на процеси ремоделювання кістки.

4. Наявність підвищеного вмісту β -Cross Laps у частини хворих без наочних денситометричних відхилень підтверджують його діагностичну значущість для донозологічної діагностики активації остеорезорбції при ЮІА.

Зниження сироваткового іонізованого кальцію є специфічним тільки для хворих з остеопорозом.

5. Встановлено достовірне підвищення сироваткового вмісту кісткового ізоферменту лужної фосфатази - остеази у дітей з ОС у порівнянні з групою дітей без ОС (115,5 [95,8; 127,6] проти 43,6 [30,2; 65,4] мкг/мл ($p < 0,05$)). Визначено його взаємозалежність із активністю захворювання за шкалою JADAS-27 ($r = 0,34$, $p < 0,05$), а також з концентрацією 25(ОН)Д ($r = -0,48$, $p < 0,05$), остеокальцину ($r = -0,36$, $p < 0,05$), β -Cross Laps ($r = 0,63$, $p < 0,05$), Z-показником за даними денситометрії ($r = -0,51$, $p < 0,05$), що дозволяє вважати вміст остеази уніфікованим маркером розвитку ОС при ЮІА.

6. Для скринінгової діагностики остеопенії у дітей з ЮІА вміст остеази в сироватці крові $> 83,4$ мкг/мл, що за даними регресійного аналізу має найвищі прогностичні характеристики (ПК = +10,9, I = 4,31), може використовуватись як незалежний діагностичний критерій. При наявності скарг на біль у кістках та оцінки функціонального стану дитини за шкалою CHAQ $> 0,68$ балів чутливість тесту підвищується до 90,5 %, а діагностична ефективність – до 92,0 %.

7. Створено моделі на основі логістичного регресійного аналізу для оцінки ймовірності остеопенії на амбулаторному етапі та прогнозування ОС у дітей з ЮІА. Найбільш вагомими предикторами для ризику розвитку остеопенії у дітей з ЮІА є: біль у кістках (I=1,43), оцінка за шкалою CHAQ $> 0,68$ балів (I=2,31), вміст сироваткового 25 (ОН)Д $\leq 27,5$ нг/мл (I=1,01), β -Cross Laps $> 1,7$ нг/мл (I=2,0) та остеокальцину $\leq 8,7$ нг/мл (I=0,94). Отримані прогностичні моделі є адекватними, специфічними та інформативними, можуть використовуватись в клінічній педіатрії для персональної оцінки ступеня ризику розвитку ОС у дітей з ЮІА.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ультразвукову кісткову денситометрію рекомендовано використовувати у дітей з ЮІА як скринінговий метод діагностики зниження МЩК на ранніх етапах та для контролю в динаміці.

2. Для скринінгової діагностики остеопенії у дітей з ЮІА може використовуватись визначення вмісту остеазі в сироватці крові. Підвищення її рівня понад 83,4 мкг/л є незалежним діагностичним критерієм розвитку ОС.

3. Прогностичні моделі (додаток1) рекомендовано використовувати для персональної оцінки ступеня ризику розвитку ОС у дітей з ЮІА. Модель 1, що враховує клініко-анамнестичні дані перебігу захворювання та вміст 25 (ОН)Д в сироватці крові, використовувати на амбулаторному етапі надання медичної допомоги. Після визначення ступеню ризику остеопенії слід приймати рішення щодо подальших дій, у т. ч. призначення додаткової саплементації препаратами холекальциферолу.

4. При високому ризику ОС рекомендовано визначення МКМ в сироватці крові та оцінювання за моделлю 2. При високих балах за моделлю 2 дитину слід відносити до групи підвищеного ризику розвитку остеопорозу та направляти на рентгенологічну абсорбційну денситометрію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Богмат Л, Фадєєва А, Шевченко Н. Проблеми якості життя дітей із ювенільним ідіопатичним артритом та його підтипом, асоційованим із увеїтом (огляд літератури та власні дослідження). *Здоров'я дитини*. 2022;16(4):270–8. DOI:10.22141/2224-0551.16.4.2021.236904
2. Shevchenko N, Khadzhynova Y. Juvenile idiopathic arthritis and vitamin D status in Ukrainian patients. *Georgian Med News*. 2019;(294):88–91
3. Шевченко Н, Богмат Л, Хаджинова Ю. Стан кісткової тканини в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021;1:45–52. DOI:10.15574/SP.2021.113.45. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2021_1_8
4. Di Marcello F, Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Bone Health in Children with Rheumatic Disorders: Focus on Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5725. DOI: 10.3390/ijms23105725
5. Банадига НВ. Остеопороз чи остеопенія? / Н. В. Банадига // *Здоров'я дитини*. 2007;6(9):31-35
6. Поворознюк В, Амосова К, Юс М. Вікові особливості мінеральної щільності кісткової тканини у молодих жінок із ювенільним ідіопатичним артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2017;3(69):22–6
7. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? *Здоров'я дитини*, 2019;14(7):397–402. DOI:10.22141/2224-0551.14.7.2019.184618
8. Ізюмець ОІ, Лайко ЛІ, Ройзман АФ та ін. Заходи з виявлення остеопенії у дітей та підлітків. *Сучасна педіатрія*. 2016;5(77):30–2. DOI:10.15574/SP.2016.77.30
9. Антипкін ЮГ, Марушко ЮВ, Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Людвік ТА, Бондаренко НЮ, Бовкун ОА, Ісмакаєва ДЛ. Стан кальцієвого гомеостазу і

окремі аспекти його порушень при ювенільному ідіопатичному артриті. Здоров'я дитини. 2022;17(8):5–11. DOI:10.22141/2224-0551.17.8.2022.142

10. 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

11. 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

12. Szulc P. Bone turnover: Biology and assessment tools. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):725-738. DOI:10.1016/j.beem.2018.05.003

13. Peichl P, Griesmacherb A, Marteau R та ін. 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. 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

16. Абатуров ОЄ, Кривуша ОЛ, Бабич ВЛ. Вплив вітаміну D та кальцію на якість життя дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2021;16(7):18–24. DOI:10.22141/2224-0551.16.7.2021.244576

17. Шевченко НС, Хаджинова ЮВ. Обґрунтування шляхів корекції вітамін-D-дефіцитних станів у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Здоров'я дитини. 2020;15(6):444-449. DOI: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.21553018. Боярчук ОР, Ковальчук НІ, Бенедюк ТО,

Добровольська ЛІ. Роль вітаміну D у ювенільному ідіопатичному артриті. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;7(135):7–16. DOI:10.15574/SP.2023.135.7

19. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном D та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоров'я дитини. 2019;13–18

20. Chong KH, et al. Radial quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry: intermethod agreement for bone status assessment in children. BioMed Res Int. 2015;2015:232876. DOI:10.1155/2015/232876

21. Марушко ЮВ, Волоха ТІ, Асонов АО. Ультразвукова денситометрія (аксіальне вимірювання) у діагностиці остеопенічного синдрому у дітей з різною соматичною патологією. Сучасна педіатрія. 2016;1(73):54–8

22. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноостеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–7

23. Cerar S, Paro-Panjan D, Soltirovska-Šalamon A. The role of quantitative ultrasound in diagnosing severe bone metabolic diseases in newborns. Front Pediatr. 2023;11:1109553. DOI:10.3389/fped.2023.1109553

24. Swinton P, Elliott-Sale KJ, Sale C. Comparative analysis of bone outcomes between quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry from the UK Biobank cohort. SSRN Electron J. 2022. DOI:10.2139/ssrn.4098677

25. Delshad M, Beck KL, Conlon CA, Mugridge O, Kruger MC, von Hurst PR. Validity of quantitative ultrasound and bioelectrical impedance analysis for measuring bone density and body composition in children. Eur J Clin Nutr. 2021;75(1):66–72. DOI:10.1038/s41430-020-00711-6

26. Андрущенко ІВ, Афанасьєва ІО. Ультразвукова денситометрія: частота остеопенії в дітей зі сколіозом І ступеня та остеопенічним синдромом. Укр. мед. часопис, 2024;7(165):3–7. DOI:10.32471/umj.1680-3051.165.259262
27. Боярська ЛМ, Овчаренко ЛС, Редько П, Герасімчук ТС, Левчук-Воронцова ТО. Проблеми та досягнення у вивченні метаболічної хвороби кісток у дітей раннього віку (огляд літератури). Сучасні медичні технології. 2024;16(3):228–34. DOI:10.14739/mmt.2024.3.304470
28. Burnham JM, Shults J, Leonard MB. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(3):426–33
29. Vasil E, Nesbitt M, Toomey C, et al. Bone health and physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional case-control study. *Pediatr Rheumatol.* 2024;22(1):45
30. Stagi S, Cavalli L, Signorini C, et al. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1–11
31. Gao F, Hu Q, Qi C, Wan M, Ficke J, Zheng J, Cao X. Mechanical loading-induced change of bone homeostasis is mediated by PGE2-driven hypothalamic interoception. 2023;rs.3.rs-3325498. DOI:10.21203/rs.3.rs-3325498/v1
32. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014;81(2):112–7. DOI:10.1016/j.jbspin.2013.09.003
33. Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, Humphreys JH. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2022 May 30;61(6):2548-2554. DOI: 10.1093/rheumatology/keab714

34. Марушко ТВ, Марушко ЮВ, Куріліна ТВ, Ходаківська СП, Онуфреїв ОЄ. Ювенільний артрит у практиці педіатра та лікаря загальної практики–сімейної медицини. Київ: Видавництво: ФОП Сторожук О.В.; 2024. 64 с
35. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016;27:2147–79
36. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20969262
37. Kotecki M, Gietka P, Posadzy M, Sudoł-Szopińska I. Radiographs and MRI of the cervical spine in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional retrospective study. *J Clin Med.* 2021;10(24):5798. DOI:10.3390/jcm10245798
38. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м'язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2018;30:282–96. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2018_30_29
39. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick HJ, Borte M. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis—a practical approach to diagnosis and therapy. *Eur J Pediatr.* 2007;166(8):775–84. DOI:10.1007/s00431-007-0484-1
40. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Яременко ОБ, Омельченко ЛІ, та співавт. Дискусійні питання обґрунтування статусу діагнозу «Ювенільний ревматоїдний артрит» в категорії дорослого населення у випадках дебюту хвороби в дитячому та підлітковому віці. Український ревматологічний журнал. 2016;63(1):21–4. Доступно: <http://ir.nmapo.edu.ua:8080/jspui/bitstream/lib/1959/1>
41. Федорців ОЯ, Ярема НМ. Діагностика остеопенічних змін кісткової тканини та їх корекція кальцеміном у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2018;2. DOI:10.11603/24116-4944.2009.2.96833

42. Радутна ОА. Остеопенічний синдром у дітей. Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку : матеріали Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. : зб. наук. праць. – Переяслав-Хмельницький. 2019;54:276 – 279
43. Zhang Y, Milojevic D. Protecting bone health in pediatric rheumatic diseases: pharmacological considerations. *Paediatr Drugs*. 2017;19(3):193–211. DOI:10.1007/s40272-017-0219-3
44. Ward LM, Weber DR, Munns CF, et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e2088–e2097
45. Lim DBN, Moon RJ, Davies JH. Advances in Diagnosis and Management of Childhood Osteoporosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(4):370-384. DOI:10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-8-3
46. Hogler W and Ward L. Osteoporosis in children with chronic disease. *Endocr Dev* 2015;28:176–195
47. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res* 2015;30: 1667–1675
48. Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of bone loss in inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019;10:679. DOI:10.3389/fimmu.2019.00679. PMID: 31001277; PMCID: PMC64566
49. Rouster-Stevens KA, Klein-Gitelman MS. Bone health in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(6):703-708. DOI:10.1097/01.mop.0000184048.13263.88
50. Di Munno O, Ferro F. The effect of biologic agents on bone homeostasis in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:502–7
51. Меланчук Н. Співвідношення деяких цитокінів як маркерні варіанти перебігу ювенільного артриту. *Медицина сьогодні і завтра*. 2022;91(1):41-49. DOI.org/10.35339/msz.2022.91.1.mel

52. Ошлянська ОА, Арцимович АГ. Можливості використання алельного поліморфізму генів інтерлейкіну-6 G-174C та фактора некрозу пухлини- α G308A для прогнозування перебігу ювенільного ідіопатичного артриту. Український ревматологічний журнал. 2021;2(84):9. DOI:10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16116
53. Salamzade GZ. The importance of interleukin 6 inhibition in juvenile rheumatoid arthritis. Bull Contemp Clin Med. 2020;13(1):41–6. DOI:10.20969/VSKM.2020.13(1).41-46
54. Муквіч ОМ, Омельченко ЛІ, Дудка ІВ, Бельська ОА, Вдовіна НМ, Мацюк НБ та ін. Ідентифікація пацієнтів із ризиком дефіциту вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті. Здоров'я дитини. 2021;16(6):396–402. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2021_16_6_4
55. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16(1):34. DOI:10.1186/s12969-018-0250-0
56. Квашніна ЛВ, Майдан ІС. Вплив вітаміну D на стан імунної системи в період пандемії COVID-19 (новітні дані). Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;7(128):22–30
57. Омельченко ЛІ. Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Perinatology and Pediatric. Ukraine. 2017;4(72):115–118. DOI: 10.15574/PP.2017.72.115
58. Rezaei E, Hogan D, Trost B, et al. Clinical and associated inflammatory biomarker features predictive of short-term outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(9):2402–11. DOI:10.1093/rheumatology/kez615
59. Nandi M, Mullick MAS, Nandy A, Samanta M, Sarkar S, Sabui TK. Evaluation of vitamin D profile in juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2022;32(4):792–6. DOI:10.1093/mr/roab053

60. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017;22(1):27–41. DOI: 10.1007/s40519-016-0312-6
61. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(5):748–55
62. Sengler C, Zink J, Klotsche J, et al. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis—data from a German inception cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):276. DOI:10.1186/s13075-018-1765-y
63. Cetrelli L, Bletsa A, Lundestad A, et al. Vitamin D, oral health, and disease characteristics in juvenile idiopathic arthritis: a multicenter cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):333. DOI:10.1186/s12903-022-02349-1
64. Charuvanij S, Malakorn H, Densupsoontorn N, Nakavachara P. Bone Mineral Density and Serum 25OHD in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Pediatr (Phila).* 2023;62(5):456-465. DOI:10.1177/00099228221136982
65. Stawicki MK, Abramowicz P, Góralczyk A, Młyńczyk J, Kondratiuk A, Konstantynowicz J. Prevalence of vitamin D deficiency in patients treated for juvenile idiopathic arthritis and potential role of methotrexate: a preliminary study. *Nutrients.* 2022;14(8):1645. DOI:10.3390/nu14081645
66. Wulandari D, Barlianto W, Sari TL. Low level of vitamin D is correlated with high C-reactive protein (CRP) and disease activity in Indonesian juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients. *Indones Biomed J.* 2020;12(2):149–56
67. Finch SL, Rosenberg AM, Kusalik AJ, et al. Higher concentrations of vitamin D in Canadian children with juvenile idiopathic arthritis compared to healthy controls are associated with more frequent use of vitamin D supplements and season of birth. *Nutr Res.* 2021;92:139–49. DOI:10.1016/j.nutres.2021.05.007

68. Marini F, Falcini F, Stagi S, et al. Study of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphisms in a cohort of Italian patients with juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):17550. DOI:10.1038/s41598-020-74861-9
69. Шевченко НС, Хаджинова ЮВ. Значення географічної широти проживання та сезону року при спостереженні дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2019;1(75):45–8
70. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Martín Pedraz L, Díaz-Cordovés Rego G, Sierra Salinas C, Urda Cardona A. Baja densidad mineral ósea en artritis idiopática juvenil: prevalencia y factores relacionados [Low bone mineral density in juvenile idiopathic arthritis: Prevalence and related factors]. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(4):218-225. DOI:10.1016/j.anpedi.2016.12.005
71. Zou J, Thornton C, Chambers ES, Rosser EC, Ciurtin C. Exploring the Evidence for an Immunomodulatory Role of Vitamin D in Juvenile and Adult Rheumatic Disease. *Front Immunol*. 2021;11:616483. Published 2021 Feb 18. DOI:10.3389/fimmu.2020.616483
72. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):703-716. DOI:10.1002/acr.23871
73. Sumi SK, Rahman SA, Islam MI, Islam MM, Talukder MK. Assessment of vitamin D, calcium, inorganic phosphate, alkaline phosphatase and parathormone in juvenile idiopathic arthritis patients. *Bangladesh J Child Health*. 2020;43(3):145-51. DOI:10.3329/bjch.v43i3.49570
74. Płudowski P, Kos–Kudła B, Walczak M, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients*. 2023;15(3):695. DOI:10.3390/nu15030695

75. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;4(116):36–45. DOI:10.15574/SP.2021.116.36
76. Мокийчук С, Людвік Т, Марушко Ю. Забезпеченість організму вітаміном D у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. 2022;29:201-2. Доступно: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/570>
77. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci–Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014;41:1884–92. DOI:10.3899/jrheum.131421
78. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Huang JL, Lai JH. Vitamin D supplementation in patients with juvenile idiopathic arthritis. Nutrients. 2022;14(8):1538. DOI:10.3390/nu14081538
79. Єсіпова С, Марушко Ю, Гищак Т. Сучасні протоколи по застосуванню вітаміну D у дітей з профілактичною та лікувальною метою. Сімейна медицина. Європейські практики. 2023;4:68–75. DOI:10.30841/2786-720X.4.2023.297039
80. Eid R, Abdelsalam M, Fathy AA, et al. Bone mineral density in Egyptian children with juvenile idiopathic arthritis: possible correlation to serum RANKL/osteoprotegerin (OPG) ratio and OPG gene polymorphisms. Pediatr Rheumatol. 2023;21:58. DOI:10.1186/s12969-023-00843-6
81. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:99. DOI: 10.3389/fendo.2020.00099
82. Shalof H, Dimitri P, Shuweihi F, Offiah AC. Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis. Bone. 2021;150:116013. DOI:10.1016/j.bone.2021.116013

83. Ramot R, Kachhawa G, Kulshreshtha V, Varshney S, Sankar MJ, Devasenathipathy K, Sreenivas V, Khadgawat R. Bone Mass in Newborns Assessed by DXA – A Systematic Review and Metaanalysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):198205. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_681_18
84. Escobio-Prieto I, Blanco-Díaz M, Pinero-Pinto E, Rodriguez-Rodriguez AM, Ruiz-Dorantes FJ, Albornoz-Cabello M. Quantitative ultrasound and bone health in elderly people, a systematic review. *Biomedicines.* 2023;11(4):1175. DOI:10.3390/biomedicines11041175. PMID: 37189793; PMCID: PMC10135977
85. Official positions 2019 – Pediatric. Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence [Internet]. ISCD. 2019 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://iscd.org/wpcontent/uploads/2021/09/2019OfficialPositionsPediatric1.pdf>
86. Цимбал АЮ, Котлова ЮВ. Оцінка факторів ризику розвитку остеопенії у недоношених дітей. *Сучасні медичні технології.* 2023;4:27–36. DOI:10.34287/MMT.4(59).2023.4
87. Anink J, Nusman CM, van Suijlekom-Smit LW, van Rijn RR, Maas M, van Rossum MA. Automated determination of bone age and bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis: a feasibility study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):424. DOI:10.1186/s13075-014-0424-1
88. World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening and Postmenopausal Osteoporosis [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 1994
89. Tong L, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants—systematic review. *Pediatr Radiol.* (2018) 48:1537. DOI:10.1007/S00247-018-4161-5
90. Khodabakhshi A, Davoodi SH, Vahid F. Vitamin D status, including serum levels and sun exposure are associated or correlated with bone mass

measurements diagnosis, and bone density of the spine. BMC Nutr. 2023;9:48. DOI:10.1186/s40795-023-00707-y

91. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Chlebna-Sokół D, Smolewska 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

92. Rooney M, Bishop N, Davidson J, et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. EClinicalMedicine. 2019;12:79-87. DOI:10.1016/j.eclinm.2019.06.004

93. Schwetz V, Trummer C, Pandis M, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Turnover Markers: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2017;9(5):432. Published 2017 Apr 27. DOI:10.3390/nu9050432

94. Martiniakova M, Biro R, Kovacova V, et al. Current knowledge of bone-derived factor osteocalcin: its role in the management and treatment of diabetes mellitus, osteoporosis, osteopetrosis and inflammatory joint diseases. J Mol Med. 2024;102:435–52. DOI:10.1007/s00109-024-02418-8

95. Kelly JJ. Bone Turnover Markers in Osteoporosis. JAMA. 2019;322(23):2344. DOI:10.1001/jama.2019.17668

96. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):443-449

97. Van der Sluis IM, Hop WC, van Leeuwen JP, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin d metabolites in healthy dutch children and young adults. Horm Res. 2002;57(5-6): 170-179

98. Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;40(5):663-670

99. Zürcher SJ, Borter N, Kränzlin M, et al. Relationship between bone mineral content and bone turnover markers, sex hormones and calciotropic hormones in pre- and early pubertal children. *Osteoporos Int.* 2020;31(2):335-349
100. Фролова ТВ, Осман НС, Стенкова НФ. Стан кісткової тканини та статус вітаміну D у дітей під час другого стрибка росту. Актуальні проблеми педіатрії, акушерства і гінекології. 2020;1:36–41. DOI:10.11603/24116-4944.2020.1.11481
101. Ladang A, Rauch F, Delvin E, Cavalier E. Bone Turnover Markers in Children: From Laboratory Challenges to Clinical Interpretation. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):218-232. DOI:10.1007/s00223-022-00964-2
102. Sohoulı MH, Wang S, Almuqayyid F, et al. Impact of vitamin D supplementation on markers of bone turnover: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(10):e14038. DOI:10.1111/eci.14038
103. Stanik J, Kratzsch J, Landgraf K, et al. The Bone Markers Sclerostin, Osteoprotegerin, and Bone-Specific Alkaline Phosphatase Are Related to Insulin Resistance in Children and Adolescents, Independent of Their Association with Growth and Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):1-8. DOI:10.1159/000497113
104. 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. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):818-826](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):818-826)
105. Diemar SS, Lylloff L, Rønne MS, et al. Reference intervals in Danish children and adolescents for bone turnover markers carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (β -CTX), pro-collagen type I N-terminal propeptide (PINP), osteocalcin (OC) and bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP). *Bone.* 2021;146:115879

106. Gajewska J, Chelchowska M, Rowicka G, Klemarczyk W, Głąb-Jabłońska E, Ambroszkiewicz J. Assessment of biochemical bone turnover markers in Polish healthy children and adolescents. *J Mother Child*. 2024;28(1):14–22. DOI:10.34763/jmotherandchild.20242801.d-23-00105
107. Van Hoof VO, De Broe ME. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1994;31(3):197-293. DOI:10.3109/10408369409084677
108. Crofton PM. Biochemistry of alkaline phosphatase isoenzymes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1982;16(3):161-194. DOI:10.3109/10408368209107027
109. Højsager FD, Rand MS, Pedersen SB, Nissen N, Jørgensen NR. Fracture-induced changes in biomarkers CTX, PINP, OC, and BAP-a systematic review. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2381-2389. DOI:10.1007/s00198-019-05132-1
110. Tripathi T, Gupta P, Rai P. 2017. Biochemical markers as skeletal maturity indicators. *Int J Orthod Rehabil*. 8:60–66
111. Kapoor P, Balachandran R, Chowdhry A, Perinetti G, Kharbanda OP. Biomarkers in Body Fluids as Indicators of Skeletal Maturity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rambam Maimonides Med J*. 2023;14(4):e0021. DOI:10.5041/RMMJ.10506
112. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2
113. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ArthritisCareRes (Hoboken)*. 2022;74(4):521-537. DOI:10.1002/acr.24853

114. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.08.2019 № 1891 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Ювенільний ідіопатичний артрит". МОЗ України; 2019. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3460><https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3460>
115. Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score cutoffs for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):1966–75. DOI:10.1002/art.41879. PMID: 34582120; PMCID: PMC8597164
116. Bulatović Čalasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):307–312. DOI: 10.1093/rheumatology/ket310
117. Foster H, Jandial S. PGALS—paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:44. DOI:10.1186/1546-0096-11-44
118. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658-66. DOI:10.1002/art.24516
119. Geerdink LM, Prince FH, Looman CW, et al. Development of a digital Childhood Health Assessment Questionnaire for systematic monitoring of disease activity in daily practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):958-63. DOI:10.1093/rheumatology/kep135

120. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients*. 2021;13(12):4415. DOI: 10.3390/nu13124415. PMID: 34959969; PMCID: PMC8709011
121. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428. DOI:10.1136/rmdopen-2016-000428
122. Ciancia S, vanRijn RR, Högler W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2549-2561. DOI: 10.1007/s00431-022-04455-2. PMID: 35384509; PMCID: PMC9192469
123. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. *Principles of Biostatistics*. CRC Press; 2022. 735 p
124. Glantz SA. *Primer of biostatistics*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1997. 473 p
125. Бабієнко ВВ, Мокієнко АВ, Левковська ВЮ. Біостатистика : навчально-методичний посібник. 2022. Доступно: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11378>
126. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45
127. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J Biom Z*. 2008;50(3):419–30
128. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(2):365-366. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005247

129. Shipe ME, Deppen SA, Farjah F, Grogan EL. Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):S574-S584. DOI:10.21037/jtd.2019.01.25
130. World Health Organization. Child growth standards. Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>
131. Monjardino T, Silva P, Amaro J, et al. Bone formation and resorption markers at 7 years of age: Relations with growth and bone mineralization. *PLoS One.* 2019;14(8):e0219423. Published 2019 Aug 22. DOI:10.1371/journal.pone.0219423
132. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A. et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):347–371
133. Veena GV, Tripathi T. Non-invasive methods for the assessment of biomarkers and their correlation with radiographic maturity indicators — a scoping review. *Prog Orthod.* 2021;22:26. DOI: 10.1186/s40510-021-00372-6
134. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart.* 2012;98(9):683-690. DOI:10.1136/heartjnl-2011-301246
135. Soliman SG, Nofal DA, Labeeb AA, El Zaiat RS, Fotoh DS. Assessment of bone mineral density and bone turnover markers in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Hematol Oncol Immunopathol.* 2023;22(1):84–9. DOI:10.24287/1726-1708-2023-22-1-84-89
136. Муквіч ОМ, Вдовіна НМ, Омельченко ЛІ, Людвік ТА, Стріжак СК. Персоналізований вибір режимів дозування та тривалості використання вітаміну D у ювенільному ідіопатичному артриті. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2022;5(125):69–75. DOI:10.15574/SP.2022.125.69.

Прогнозування ОС у дітей з ЮІА за клініко-анамнестичними даними та рівнем 25 (ОН) Д (модель 1)

Показник		Критерій	ПК
1	Вік дитини, роки	> 16	+5
2	Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	+4
3	Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3
4	Кількість активних суглобів	> 1	+3
5	Біль у кістках	є	+5
6	Шкала Jadas-27, бали	> 2,7	+2
7	Шкала CHAQ, бали	> 0,68	+9
8	Відсутність імунобіологічної терапії	так	+3
9	Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	+3
10	25 (ОН) Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4

Показники моделі 1 логістичної регресії для оцінки ймовірності остеопенії у дітей за сумарним балом ПК (амбулаторний етап)

Показник	Характеристики
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії	$B_0 = -4,2842 (p < 0,001)$; $B_1 = 0,2438 (p < 0,001)$
Адекватність рівняння за критерієм Пірсона χ^2	$\chi^2=33,8 (p < 0,001)$
Коефіцієнт детермінації Nagelkerke	$R^2 = 0,66$
Прогностична точність моделі за ROC-аналізом	AUC (95% ДІ) = 0,919 (0,806 – 0,977), $p < 0,001$, точка відсікання: сума ПК > 16 балів,

Показник	Характеристики
	ЧТ = 76,2 %, СП = 89,7 %, ДЕ = 84,0 %
Ймовірність розвитку остеопенії (Р) залежно від сумарного балу ПК:	Сума балів ПК:
- дуже низька ($\leq 0,05$)	0-5
- низька ($< 0,25$)	6 - 13
- помірна ($< 0,41$)	14 - 16
- висока ($\geq 0,41$)	17 - 26
- дуже висока ($\geq 0,90$)	≥ 27

Прогнозування ОС у дітей з ЮІА за клініко-анамнестичними даними, рівнями 25 (ОН) Д та маркерів кісткового метаболізму (модель 2)

Показник	Критерій	ПК
1 Вік дитини, роки	> 16	+5
2 Зниження зросту $\geq 1,3 \sigma$	так	+4
3 Кількість уражених суглобів в дебюті захворювання	> 2	+3
4 Кількість активних суглобів	> 0	+3
5 Біль у кістках	є	+5
6 Шкала Jadas-27, бали	$> 2,7$	+2
7 Шкала CHAQ, бали	$> 0,68$	+9
8 Відсутність імунобіологічної терапії	так	+3
9 Доза метотрексату, мг/м ² /тиждень	> 15	+3
10 25 (ОН) Д, нг/мл	$\leq 27,5$	+4
11 β -Cross Laps, нг/мл	$> 1,7$	+8
12 Остеокальцин, нг/мл	$\leq 8,7$	+4

**Показники моделі 2 логістичної регресії для оцінки ймовірності
остеопенії у дітей за сумарним балом ПК**

Показник	Характеристики
Коефіцієнти рівняння логістичної регресії	$B_0 = -7,2486$ ($p = 0,002$); $B_1 = 0,3363$ ($p = 0,002$)
Адекватність рівняння за критерієм Пірсона χ^2	$\chi^2=45,52$ ($p < 0,001$)
Коефіцієнт детермінації Nagelkerke	$R^2 = 0,80$
Прогностична точність моделі за ROC-аналізом	AUC (95% ДІ) = 0,967 (0,874 – 0,997), $p < 0,001$, точка відсікання: сума ПК > 21 бала, ЧТ = 90,5%, СП = 93,1%, ДЕ = 92,0%
Ймовірність розвитку остеопенії (Р) залежно від сумарного балу ПК:	Сума балів ПК:
- дуже низька ($(\leq 0,05)$)	0-13
- низька ($< 0,20$)	14 - 17
- помірна ($\leq 0,45$)	18 - 21
- висока ($> 0,45$)	22 - 27
- дуже висока ($\geq 0,90$)	≥ 28

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Makoviichuk O. Markers associated with the development of osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Child's health*. 2024;19(3):152–5. DOI:10.22141/2224-0551.19.3.2024.1694.
2. Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;(3(60)):4–9. DOI:10.15587/2519-4798.2024.315959.
3. 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 [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):818-826](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):818-826).
4. Ільченко СІ, Фіалковська АО, Маковійчук ОА. Можливості логістичного регресійного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2024;8(144):24-29. DOI: 10.15574/SP.2024.8(144).2429
5. Маковійчук ОА, Ільченко СІ. Сучасні підходи до визначення ризику остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2025;1(67):78-84. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.67.78-84>.
6. Ярошевська ТВ, Маковійчук ОА, Самсоненко СВ. Клініко-лабораторні характеристики дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)*. 2025;2(48):2317-2327. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-2317-2327](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-2317-2327)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Makoviichuk O. Ultrasound densitometry as a screening method for osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. II International Scientific and Practical Conference «European congress of scientific discovery». Madrid, Spain. 3-5.02.2025. P.12-14

8. Маковійчук ОА. Клінічний перебіг ЮІА у дітей Дніпропетровської області. Матеріали ІХ науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». Харків.2024. С.30-32

9. Маковійчук ОА. Діагностична цінність та специфічність рівня сироваткової остеази у виявленні остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Матеріали Х науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». Харків.2025. С.18-20

Акти впроваджень

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 Комунального некомерційного
 підприємства
 «Міська дитяча клінічна лікарня № 6
 «Дніпровської міської ради»
 Н.В. Фоменкова
 « 28 » 02 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».

2. Ким і коли запропоновано (найменування установи, автор).
 Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.
 Вернадського, 9, Україна, 49044.
 Укладачі: Ільченко С.І., Маковійчук О.А.

3. Джерело інформації:
 Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959.

4. Де та коли впроваджено: КНП «ДМКЛ № 6 «ДМР», педіатричне відділення спеціалізованої медичної допомоги.

5. Термін впровадження – з 01.01.2024 по 28.02.2025 року.

6.Ефективність впровадження: своєчасне виявлення остеопенії першого та другого ступеня у 24 пацієнтів з 30 обстежених, що сприяло призначенню профілактичної терапії.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний (і) за впровадження: С.Г. Іванусь

Дата 28.02.25

Підпис 

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДДМУ
д.мед.н., професор Олександр ГУДАР'ЯН



01 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (вул. Володимира Вернадського 9, Дніпро, 49044), Ільченко С.І., Маковійчук О.А.
3. **Джерело інформації:** Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ, термін впровадження: листопад 2024 – січень 2025 р.
5. **Ефективність впровадження:** Результати проведеного наукового дослідження професора Ільченко С.І. та асистента Маковійчук О.А. дозволили поглибити знання здобувачів освіти щодо можливостей використання ультразвукової денситометрії у ранній діагностиці остеопенії першого та другого ступеня.
6. **Зауваження, пропозиції:** не вносились

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри пропедевтики
дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ
д.мед.н., професор

Людмила ВАКУЛЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Спеціалізований медичний центр
«Клініка ревматології професора
Рекалова»

Дмитро Рекалов
«03» 02 2025 р.
«ЦЕНТРАЛЬНА
КЛІНІКА»
І.к. 44-11833

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».

2. Ким і коли запропоновано (найменування установи, автор).

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Україна, 49044.

Укладачі: Ільченко С.І., Маковійчук О.А.

3. Джерело інформації:

Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959.

4. Де та коли впроваджено: Клініка ревматології професора Рекалова.

5. Термін впровадження – з 01.01.2024 по 03.02.2025 року.

6. Ефективність впровадження: своєчасне виявлення остеопенії першого та другого ступеня у 20 пацієнтів з 35 обстежених, що сприяло призначенню своєчасної профілактичної терапії.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний (і) за впровадження: Тетяна ТАРАСЕНКО

Дата 03.02.2025



Підпис *Тарасенко*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
Комунального підприємства
«Регіональний медичний центр
родинного здоров'я» ДОР»
[Signature] В.М. Остромецька

«28» *лютого* 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».

2. Ким і коли запропоновано (найменування установи, автор).

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Україна, 49044.

Укладачі: Ільченко С.І., Маковіїчук О.А.

3. Джерело інформації:

Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959.

4. Де та коли впроваджено: КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР», відділення високспеціалізованої педіатричної допомоги.

5. Термін впровадження – з 01.01.2024 по 02.02.2025 року.

6.Ефективність впровадження: своєчасне виявлення остеопенії першого та другого ступеня у 20 пацієнтів з 34 обстежених, що сприяло призначенню своєчасної профілактичної терапії.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний (і) за впровадження: О.Г. Забудська

Дата 28.02.2025 *[Signature]*

Підпис *[Signature]*



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».

2. Ким і коли запропоновано (найменування установи, автор).
 Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, Україна, 49044.
 Укладачі: Ільченко С.І., Маковійчук О.А.

3. Джерело інформації:
 Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959.

4. Де та коли впроваджено: КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» ХМР

5. Термін впровадження – з 01.01.2024 по 10.01.2025 року.

6.Ефективність впровадження: своєчасне виявлення остеопенії першого та другого ступеня у 17 пацієнтів з 38 обстежених, що сприяло призначенню своєчасної профілактичної терапії.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний (і) за впровадження: Бойко О.М.

Дата 15.01.25

Підпис [Signature]

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
КНП «Криворізька міська лікарня
№16» КМР
Лариса ЛИПКА
16 02 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».

2. Ким і коли запропоновано (найменування установи, автор).
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.
Вернадського, 9, Україна, 49044.
Укладачі: Ільченко С.І., Маковійчук О.А.

3. Джерело інформації:
Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959.

4. Де та коли впроваджено: КНП «КМЛ №16» КМР, дитяче
пульмонологічне відділення

5. Термін впровадження – з 01.01.2024 по 02.02.2025 року.

6.Ефективність впровадження: своєчасне виявлення остеопенії першого та другого ступеня у 15 пацієнтів з 34 обстежених, що сприяло призначенню своєчасної профілактичної терапії.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний (і) за впровадження: Тетяна ЛИТВИНОВА

Дата 16.02.2025

Підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету,
доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«12» 03 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Скринінгова діагностика остеопенічного синдрому у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом».
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 вул. Володимира Вернадського 9. м. Дніпро, 49044
3. **Автори:** Ільченко С.І., Маковійчук О.А.
4. **Джерело інформації:** Ilchenko S, Fialkovska A, Makoviichuk O. The role of ultrasound densitometry for screening diagnostics of osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. ScienceRise: Medical Science. 2024;(3(60)):4–9. doi:10.15587/2519-4798.2024.315959
5. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес в системі післядипломної освіти та БПР лікарів педіатрів, ревматологів на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, термін впровадження: жовтень 2024 – січень 2025 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати проведеного наукового дослідження професора Ільченко С.І. та асистента Маковійчук О.А. дозволили поглибити знання лікарів-слухачів педіатрів, ревматологів щодо можливостей використання ультразвукової денситометрії у ранній діагностиці остеопенії першого та другого ступеня.

Висновок: запропоновані авторами результати наукового дослідження рекомендуються до використання при підготовці лекцій, семінарів та практичних занять для профільних спеціалістів у системі післядипломної освіти та БПР лікарів.

Обговорено та затверджено: на засіданні кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, протокол № 9 від 12.03 2025 р.

Завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ,
д.мед.н., професор
«12» 03 2025 р. Юрій НЕЧИТАЙЛО