

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**How to cite / Як цитувати статтю:** Ilchenko S, Ilchenko O, Fialkovska A. Informativeness and specificity of serum ostease level in the diagnosis of osteopenic syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis. *East Ukr Med J.* 2024;12(4):818-826

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

## ABSTRACT

**Svitlana Ilchenko**

<https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>

Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Oleksii Makoviichuk**

<https://orcid.org/0000-0002-4641-8838>

Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Anastasiia Fialkovska**

<https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## INFORMATIVENESS AND SPECIFICITY OF SERUM OSTEASE LEVEL IN THE DIAGNOSIS OF OSTEOPENIC SYNDROME IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Introduction.** Low bone mineral density (BMD) is a common phenomenon in the clinical practice of a pediatric rheumatologist. Children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) are at risk of developing osteopenic syndrome (OS) due to both primary and secondary mechanisms. Routine laboratory diagnostic methods for bone disorders, including the determination of calcium, phosphorus, and total alkaline phosphatase (ALP) concentrations in blood serum, have low specificity in children with JIA and often remain within normal ranges for extended periods. The activity of the bone isoenzyme ALP (ostease) and its association with disease progression require further study to improve the diagnosis and prognosis of OS in pediatric patients.

**The aim of the study** was to establish the diagnostic significance of the level of serum ostease in the diagnosis of OS in children with JIA.

**Materials and methods.** A total of 50 children with JIA, aged 5 to 18 years, were examined. Laboratory research methods included determination of the concentration of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), total ALP, bone isoenzyme of ALP – osteoase (BAP), marker of bone resorption –  $\beta$ -Cross Laps, osteocalcin in blood serum. BMD screening was conducted using the Sunlight Omnisense 9000 ultrasonic densitometer. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica v.6.1 software package

**Results and their discussion.** OS was diagnosed in children with JIA in 42.0 % of cases. It was established that children with OS had significantly lower concentrations of osteoase in blood serum. The level of osteoase in children with OS was related to the level of 25(OH)D, osteocalcin, marker of bone resorption –  $\beta$ -Cross Laps, Z-score according to ultrasound densitometry, disease activity and the dose of

methotrexate in basic therapy. At the same time, the activity of total ALP in the blood serum of children with JIA did not differ significantly between subgroups. No correlation was found between the level of total ALP and its bone isoenzyme – ostease, as well as the level of 25(OH)D, disease activity, and Z-score. Based on ROC analysis, an optimal threshold for BAP in diagnosing OS in children with JIA was determined as  $>83.4 \mu\text{g/L}$  (sensitivity – 85.7 %, specificity – 93.1 %, diagnostic accuracy – 90.0 %, area under the curve (AUC) – 0.864 (95% CI 0.737–0.944)).

**Conclusions.** Elevated BAP levels in blood serum in children with JIA should be considered an informative and highly specific biomarker for the early diagnosis and prognosis of OS. Total ALP in children with JIA is a non-specific marker, as normal serum activity does not rule out abnormalities in the bone isoenzyme pattern.

**Keywords:** *juvenile idiopathic arthritis, osteopenic syndrome, osteoporosis, densitometry, bone turnover markers, alkaline phosphatase, bone-specific alkaline phosphatase, ostease, diagnosis, prognosis, children.*

**Corresponding author:** Ilchenko Svitlana, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine  
e-mail: [ilchensv@gmail.com](mailto:ilchensv@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Світлана Ільченко**

<https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>

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

**Олексій Маковійчук**

<https://orcid.org/0000-0002-4641-8838>

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

**Анастасія Фіалковська**

<https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

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

## ІНФОРМАТИВНІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ РІВНЯ СИРОВАТКОВОЇ ОСТЕАЗИ В ДІАГНОСТИЦІ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

**Вступ.** Низька мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) є частим явищем у клінічній практиці дитячого ревматолога. Діти з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) є в групі ризику по розвитку остеопенічного синдрому (ОС) за рахунок як первинних, так і вторинних механізмів. Рутинні методи лабораторної діагностики кісткових порушень, зокрема визначення концентрації кальцію, фосфору та загальної лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові, у дітей з ЮІА мають низьку специфічність, тривалий час залишаються в межах нормальних значень. Активність кісткового ізоферменту ЛФ (остеази) та її зв'язок з перебігом захворювання потребують подальшого вивчення для покращення діагностики та прогнозування ОС в дитячому віці.

**Метою дослідження** було встановити діагностичну значущість рівня сироваткової остеази в діагностиці ОС у дітей з ЮІА.

**Матеріали та методи.** Обстежено 50 дітей з ЮІА віком від 5 до 18 років. Лабораторні методи дослідження включали визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну Д (25(OH)Д), загальної ЛФ, кісткового ізоферменту ЛФ – остеази, маркеру кісткової резорбції –  $\beta$ -Cross Laps, остеокальцину в сироватці крові. Скринінг МЩКТ проводили за допомогою ультразвукового денситометра Sunlight Omnisense 9000. Статистичну обробку результатів дослідження проведено із застосуванням пакету програм «Statistica v.6.1».

**Результати та їх обговорення.** У дітей з ЮІА в 42,0 % випадків був діагностований ОС. Встановлено, що у дітей з ОС були достовірно нижчі концентрації остеази в сироватці крові. Рівень остеази у дітей з ОС був пов'язаним з рівнем 25 (OH)Д,

остеокальцину, маркеру остеорезорбції  $\beta$ -Cross Laps, Z-показником за даними ультразвукової денситометрії, активністю захворювання та дозою метотрексату в базисній терапії. В той же час активність загальної ЛФ в сироватці крові дітей з ЮІА вірогідно не різнилась між підгрупами. Не виявлено взаємозв'язку між рівнем загальної ЛФ та її кісткового ізоферменту – остеази, а також рівнем 25(ОН)Д, активністю захворювання та Z-показником. 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).

**Висновки.** Підвищений рівень остеази в сироватці крові у дітей з ЮІА слід вважати інформативним та високоспецифічним біомаркером для ранньої діагностики і прогнозування перебігу ОС. Загальна ЛФ у дітей з ЮІА є неспецифічним маркером, оскільки її нормальна активність в сироватці крові не виключає наявності порушень кісткового ізоферментного паттерну.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит, остеопенічний синдром, остеопороз, денситометрія, маркери кісткового метаболізму, лужна фосфатаза, остеаза, діагностика, прогнозування, діти.

**Автор, відповідальний за листування:** Ільченко Світлана Іванівна, кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна  
e-mail: [ilchensv@gmail.com](mailto:ilchensv@gmail.com)

## СКОРОЧЕННЯ

ЛФ – лужна фосфатаза /ALP – alkaline phosphatase

КЛФ – кістковий ізофермент лужної фосфатази / BAP – bone-specific isoenzyme of ALP

МКМ – маркери кісткового метаболізму/ BTM – bone turnover markers

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини / BMD – bone mineral density

ОС – остеопенічний синдром/ OS – osteopenic syndrome

ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит / ЛІА – juvenile idiopathic arthritis

## ВСТУП

Низька мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) є частим явищем у клінічній практиці дитячого ревматолога. Діти з системними захворюваннями сполучної тканини, включаючи ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), як правило, в групі ризику по зменшенню маси кісткової тканини за рахунок як первинних, так і вторинних механізмів. До них відносяться: негативний вплив прозапальних цитокінів на кістковий метаболізм, недостатність вітаміну D3 і кальцію, низька фізична активність пацієнтів та побічний ефектів довготривалої фармакотерапії [1, 2].

Рентгенівська денситометрія є найбільш чутливим методом виявлення змін МЩКТ [3,4], проте в дитячому віці вона непридатна для контролю за станом метаболізму кісткової тканини в динаміці та має вікові обмеження (дозволено застосування з 5-річного віку). На сьогодні обговорюється і доведено в багатьох дослідженнях, що ультразвукова

денситометрія є альтернативним та інформативним методом скринінгу щільності кісток, особливо у дітей раннього віку [4–7]. Важливим доповненням до денситометрії у дітей з ЮІА є оцінка біохімічних маркерів кісткового метаболізму (МКМ), що характеризують швидкість і характер процесів метаболізму кісткової тканини. МКМ були розроблені багато років тому для вивчення ремоделювання кісткової тканини у дорослих разом із методами візуалізації. Серед сучасних МКМ на сьогодні інформативними є, зокрема,  $\beta$ -Cross Laps – маркер кісткової резорбції та остеокальцин – маркер збалансованості процесів остеосинтезу [1]. 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. Тому в педіатрії використання МКМ у клінічній практиці все ще обмежене через ці численні особливості, що пов'язані з дітьми [1, 8–10].

Серед рутинних методів лабораторної діагностики кісткових порушень найбільш часто визначають концентрації кальцію, фосфору та загальної лужної фосфатази у сироватці крові або добову екскрецію кальцію та фосфору із сечею, рівень оксипроліну в сечі. Ці лабораторні показники у дітей з ЮІА мають низьку специфічність, тривалий час залишаються в межах нормальних значень і тому непридатні для ранньої діагностики ОС, коли ще немає клінічних проявів порушень кісткового метаболізму.

Лужна фосфатаза (ЛФ) – фермент, глікопротеїн, визначається в сироватці крові у вигляді двох основних фракцій (за локалізацією ферменту) – печінкової і кісткової, також існує група ізоензимів ЛФ, локалізованих у кишечнику, легенях, плаценті, нирках, селезінці. Зазвичай на практиці в сироватці крові визначається загальна активність ЛФ. Але саме кістковий ізофермент ЛФ, або остеаза, синтезується і вивільняється остеобластами в процесі формування кісток [1, 11–13]. Процеси формування та руйнування кісток взаємопов'язані, у зв'язку з чим рівень остеази відображає активність остеобластів, що обумовлено активним процесом утворення кісток або стимуляцію остеобластів внаслідок надмірного руйнування кісткової тканини. Для диференціювання походження ЛФ рекомендується проводити визначення активності саме цього кісткового ізоферменту [13, 14]. Крім того, доведено, що нормальна загальна активність ЛФ не виключає наявності аномального ізоферментного паттерну, особливо у дітей, тому розділення ЛФ на ізоферменти додає значну цінність простому аналізу загальної активності ЛФ [15].

**Мета дослідження** – встановити діагностичну значущість рівня сироваткової остеази в діагностиці остеопенічного синдрому (ОС) у дітей з ЮІА.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети обстежено 50 дітей з ЮІА віком від 5 до 18 років (середній вік – 13,0 [11,0; 16,0] років) на базі педіатричного відділення спеціалізованої медичної допомоги дитячої лікарні м. Дніпра. Серед обстежених дітей було 18 хлопчиків (36,0 %) та 32 дівчинки (64,0 %). Середній вік хлопчиків склав – 13,0 [8,0; 16,0] років, дівчаток – 13,0 [11,0; 16,0] років. Критеріями включення в дослідження були: діти до 18 років з підтвердженим діагнозом ЮІА, згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні. Для оцінки активності ЮІА використовували шкалу активності захворювання JADAS-27. Обсяг проведених досліджень включав ретельне вивчення скарг пацієнтів, збір анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження, проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження. Лабораторні методи дослідження, окрім загальноклінічних,

включали визначення концентрації 25 гідроксिवітаміну Д (25 (ОН)Д), остеази, маркер кісткової резорбції  $\beta$ -Cross Laps, остеокальцину методом імуоферментного аналізу. Рівень загальної ЛФ визначався колориметричним методом. Інструментальні методи дослідження включали оцінку МЩКТ за допомогою ультразвукового денситометра Sunlight Omnisense 9000. Для градації МЩКТ визначали Z-критерій, що виражається в одиницях стандартного відхилення популяції. За даними ВООЗ, значення Z-критерію вище за -1,0 вказує на нормальну МЩКТ, значення Z-критерію від -1,1 до -2,5 розглядається як остеопенічний синдром, а значення Z-критерію нижче за -2,5 свідчить про наявність остеопору. За результатами ультразвукової денситометрії проведено розподіл пацієнтів на дві підгрупи: пацієнти з ОС (n= 21) та без ОС (n= 29).

Статистичну обробку результатів дослідження проведено із застосуванням пакету програм «Statistica v.6.1» (серійний номер – AGAR909E415822FA). Оцінено кількісні та якісні показники. Для кількісних параметрів виконано перевірку на відповідність закону Гауса за критерієм Колмогорова–Смірнова з виправленням Лїллекфорса і Шапіро–Уїлка. У разі розподілу, що відрізнявся від нормального, застосовано непараметричні характеристики і методи аналізу: медіану (Me) міжквартильний розмах (25–75 %). Відповідно оцінено значущість відмінностей показників: за допомогою Манна–Уїтні (U). Наявність і щільність взаємозв'язків між досліджуваними параметрами встановлено за результатами кореляційного аналізу Спірмена (r). Результати прийнято статистично значущими при значеннях  $p < 0,05$ . Для оцінювання діагностичної ефективності показників застосовано ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за результатом визначено якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховано чутливість, специфічність та діагностичну ефективність. Під час ROC-аналізу показників визначено оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності.

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

законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1,44.1).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі результатів проведеної ультразвукової денситометрії у 21 пацієнта (42,0 %) з ЮІА був діагностований ОС. Порівняння клініко-анамнестичних даних показало, що діти з ОС були старші за віком, ніж діти без даного синдрому (15,0 [13,0; 17,0] проти 13,0 [10,0; 15,0] років;  $p < 0,1$ ), але статистично не відрізнялися за віком дебюту та тривалістю захворювання (табл. 1). Серед клінічних форм у дітей обох груп переважав

олігоартикулярний варіант захворювання, що зустрічався в 57,1 % випадків у дітей з ОС та в 62,1 % випадків у дітей без ОС. Серед скарг у пацієнтів з ОС достовірно частіше були болі у суглобах (85,7 % проти 27,6 %;  $p < 0,05$ ), ранкова скутість (90,5 % проти 37,9 %,  $p < 0,05$ ) та обмеження рухів (61,9 % проти 24,1 %;  $p < 0,05$ ), а при огляді виявлялася дефігурація суглобів (76,2 % проти 41,4 %;  $p < 0,05$ ). Частота коморбідного ураження нирок у пацієнтів склала 22,2 % в підгрупі без ОС проти 19,0 % з ОС, що вірогідно не різнилось ( $p > 0,5$ ).

Таблиця 1 – Клініко-анамнестична характеристика дітей з ЮІА

Показник	Діти з ОС (n=21)	Діти без ОС (n=29)	p
Вік, роки, Ме [25%;75%]	15,0 [13,0; 17,0]	13,0 [10,0; 15,0]	<0,1
Вік дебюту захворювання, Ме [25%;75%]	8,0 [5,0; 12,0]	6,0 [3,0; 11,0]	>0,05
Стаж захворювання, місяці, Ме [25%;75%]	60,0 [36,0; 84,0]	60,0 [36,0; 96,0]	>0,05
Поліартикулярний варіант, n (%)	9 (42,9 %)	11 (37,9 %)	>0,05
Олігоартикулярний варіант, n (%)	12 (57,1 %)	18 (62,1 %)	>0,05
Артралгія, n (%)	18 (85,7 %)	8 (27,6 %)	<0,05
Ранкова скутість, n (%)	19 (90,5 %)	11 (37,9 %)	<0,05
Обмеження рухів, n (%)	13 (61,9 %)	7 (24,1 %)	<0,05
Дефігурація суглобів, n (%)	16 (76,2 %)	12 (41,4 %)	<0,05
Контрактури суглобів, n (%)	6 (28,6 %)	4 (13,8 %)	>0,05
Імунобіологічна терапія, n (%)	19 (65,5%)	11(52,4)	>0,05
Тривалість прийому метотрексату, міс., Ме [25%;75%]	60,0 [36,0; 84,0]	48,0 [36,0; 96,0]	>0,05
Доза метотрексату, Ме [25%;75%]	20,0 [15,0; 20,0]	15,0 [15,0; 20,0]	<0,1
Денситометрія, Z-індекс, Ме [25%;75%]	-1,8 [-2,3; -1,5]	-0,3 [-0,6; 0,6]	<0,05

Встановлено, що пацієнти з ОС отримували вищу дозу метотрексату для базисної терапії захворювання (20,0 [15,0; 20,0] мг проти 15,0 [15,0; 20,0] мг;  $p < 0,1$ ), проте тривалість його застосування була статистично недостовірною (60,0 [36,0; 84,0] міс. проти 48,0 [36,0; 96,0] міс.;  $p > 0,05$ ). Історія призначення імунобіологічної терапії відносно частіше зустрічалась у підгрупі дітей з ОС (у 19 (65,5 %) проти 11 (52,4 %) пацієнтів), але також без статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ).

За результатами ультразвукової денситометрії встановлено, що у дітей з ОС показники МЩКТ були достовірно вищі порівняно із дітьми без даного синдрому та склали -1,8 [-2,3; -1,5] проти -0,3

[-0,6; 0,6] відповідно ( $p < 0,05$ ).

Дослідження МКМ показало, що концентрація 25 (ОН)Д в сироватці крові, як важливий діагностичний критерій ОС [1,8,16,17], була достовірно нижчою у дітей з ОС, ніж у дітей без ОС (17,5 [15,7; 23,6] нг/мл проти 34,1 [22,8; 39,2] нг/мл; ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Рівень остекальцину у дітей з ОС був достовірно нижче, ніж у дітей без ОС та склав 6,7 [3,9; 11,5] проти 14,9 [9,2; 20,9] нг/мл, ( $p < 0,05$ ). Дослідження рівня маркера остеорезорбції  $\beta$ -Cross Laps показало, що у дітей з ОС він був достовірно вищим, ніж у дітей без ОС та склав 1,83 [1,48; 2,27] проти 0,95 [0,78; 1,52] нг/мл, ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2 – Концентрація МКМ в сироватці крові у дітей з ЮІА

Показник	Діти з ОС (n=21)	Діти без ОС (n=29)	p
Лужна фосфатаза, Од/л	215,8 [172,0; 290,0]	132,7 [91,6; 271,0]	>0,1
Остеаза, мкг/мл	115,5 [95,8; 127,6]	43,6 [30,2; 65,4]	<0,05
Остеокальцин, нг/мл	6,7 [3,9; 11,5]	14,9 [9,2; 20,9]	<0,05
Маркер остеорезорбції 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

Рівень 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.1). Проте одночасно рівень лужної фосфатази не виходив за референтні вікові показники та вірогідно не різнився між підгрупами (215,8 [172,0; 290,0] проти 132,7 [91,6; 271,0] Од/л,  $p>0,1$ ) (рис. 2).

Проведений кореляційний аналіз виявив достовірні від'ємні взаємозв'язки рівня

сироваткової остеази 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 ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ). Ці дані свідчать про специфічність даного біомаркера, що обговорюється й в інших наукових дослідженнях [1, 11, 12, 15, 16].

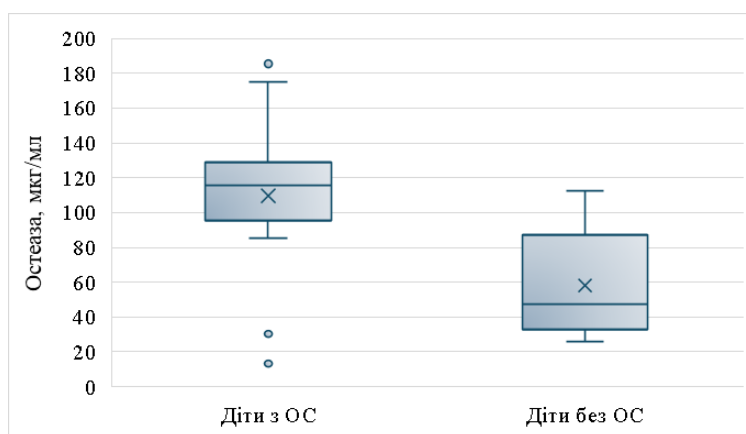


Рисунок 1 – Середні рівні кісткової ЛФ (остеази) у дітей з ЮІА

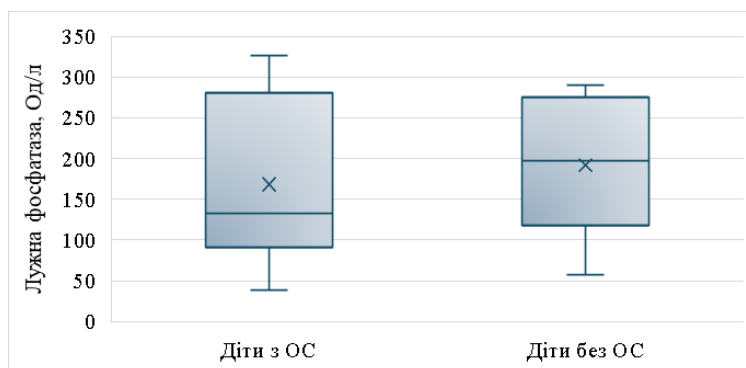


Рисунок 2 – Середні рівні загальної ЛФ у дітей з ЮІА

Не було виявлено 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 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 паттерну, зокрема кісткового [1, 10, 12].

На підставі проведеного ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення рівня кісткової лужної фосфатази (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) (рис.3).

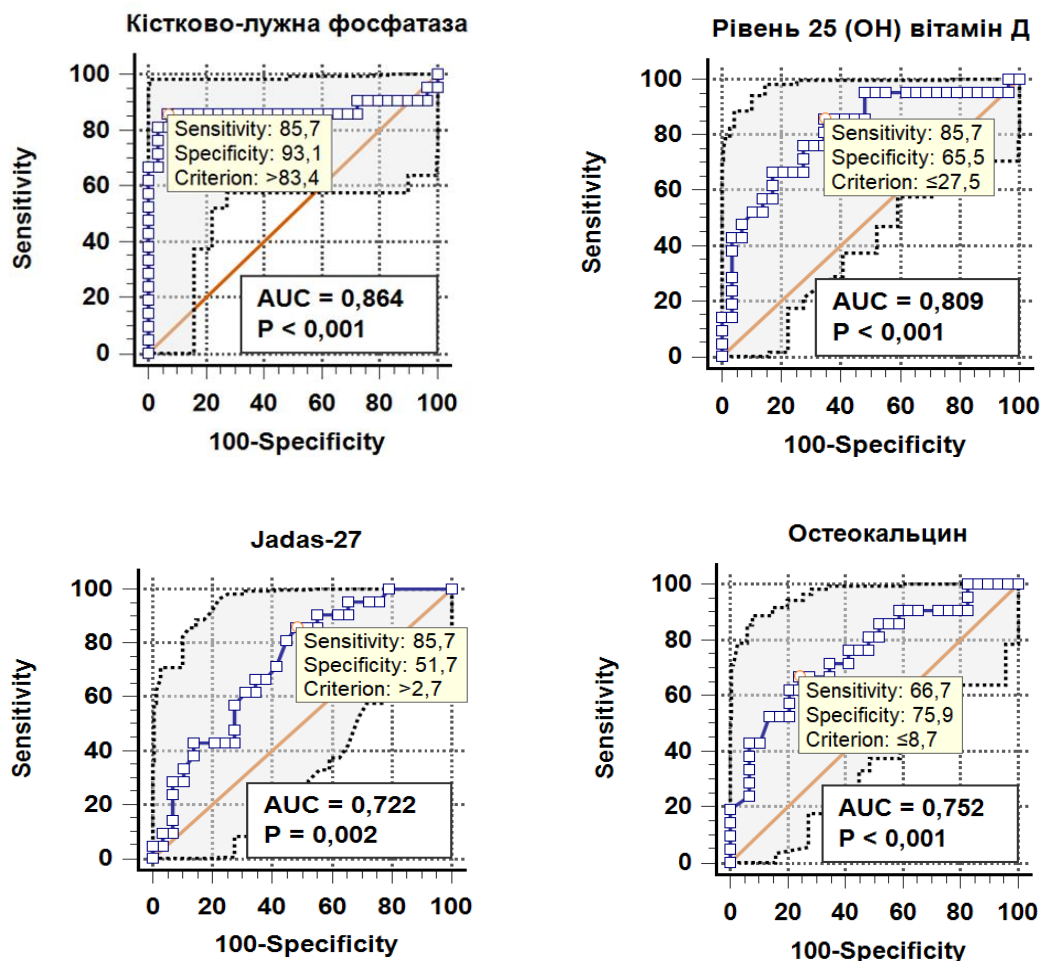


Рисунок 3 – ROC-криві діагностичної значущості кістково-лужної фосфатази (остеази), 25 (ОН) вітаміну Д, остеокальцину та клінічної активності ЮІА за шкалою Jadas-27

Ці дані є важливими на сьогоднішній день, бо доповнюють знання про вікові особливості показників МКМ, вивчення яких є актуальним і перспективним [1, 15–17]. Це, на наш погляд, може покращити якість прогнозування перебігу та ранньої діагностики ОС в дитячому віці. У нещодавньому великому популяційному дослідженні німецьких дітей було показано сезонні варіації рівнів МКМ (Thiering та ін., 2015), що також потребує уточнення і подальшого дослідження [17].

При порівнянні специфічності встановленого порогового значення рівня остеази з такими маркерами як рівень сироваткового вітаміну Д та

активність ЮІА за шкалою Jadas-27 (рис.3), за умов їх однакової чутливості в 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 to 0,863). Ці результати статистичного аналізу ще раз підтверджують високу діагностичну значущість рівня сироваткової остеази у дітей серед сучасних МКМ.

## ВИСНОВКИ

В дослідженні визначено, що рівень остеазу в сироватці крові у дітей з ОС на тлі ЮІА був достовірно вищим та пов'язаним з рівнем 25(ОН)Д, остеокальцину, маркеру остеорезорбції  $\beta$ -Cross Laps, Z-показником за даними ультразвукової денситометрії, активністю захворювання та дозою метотрексату в базисній терапії. Оптимальне порогове значення сироваткового рівня остеазу у дітей з ЮІА  $>83,4$  мкг/л є інформативним та високоспецифічним біомаркером для ранньої діагностики остеопенічного синдрому. Одночасно

рівень загальної ЛФ в сироватці крові дітей з ЮІА не виходив за межі референтних вікових показників, вірогідно не різнився між підгрупами. Не було виявлено кореляційного зв'язку між рівнем загальної ЛФ та її кісткового ізоферменту – остеазу, рівнем 25(ОН)Д, Z-показниками за даними ультразвукової денситометрії та активністю захворювання. Отже, ЛФ у дітей з ЮІА є неспецифічним маркером, оскільки її загальна нормальна активність в сироватці крові не виключає наявності порушень кісткового ізоферментного паттерну.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подальший комплексний статистичний аналіз отриманих результатів з урахуванням вивчених концентрацій МКМ та їх взаємозв'язків з іншими клініко-інструментальними показниками допоможе створити прогностичні шкали для визначення загального ризику розвитку остеопенії та остеопору у дітей з ЮІА, що може мати практичне значення в персоналізованому підході до лікування і профілактики небажаних явищ у таких пацієнтів.

## ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори зробили істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версії цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

## ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Робота виконана в рамках науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностики та профілактики ураження кістково-м'язової системи у дітей з найбільш поширеними хронічними захворюваннями», № держреєстрації 0121U114363.

## КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Chlebna-Sokol 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. [https://doi.org/10.18388/abp.2017\\_2561](https://doi.org/10.18388/abp.2017_2561).
2. Vierucci F, Saggese G, Cimaz R. Osteoporosis in childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(5):535-546. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000423>.
3. Chong KH, Poh BK, Jamil NA, Kamaruddin NA, Deurenberg P. Radial quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry: intermethod agreement for bone status assessment in children [published correction appears in *Biomed Res Int.* 2015;2015:318739. <https://doi.org/10.1155/2015/318739>]. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:232876.
4. Marushko YuV, Volokha TI, Asonov SA. Ultrasound densitometry (axial dimension) in the diagnosis of osteopenia syndrome in children with various somatic pathology. *Modern pediatrics.* 2016; 1 (73), 54-58.
5. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Tsyhanyk L, Synenkyi O, Guta S. Comparative Evaluation of Bone Mineral Density Based upon the Results of Ultrasound Osteodensitometry, X-ray Osteodensitometry, and Dual-Energy X-ray Absorptiometry Tests in Premenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Lviv Clinical Bulletin.* 2017; 1 (17), 32-37.
6. 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. Published 2023 Apr 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1109553>.
7. Swinton PA, Elliott-Sale KJ, Sale C. Comparative analysis of bone outcomes between quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry from the UK Biobank cohort. *Arch Osteoporos.*



- 2023;18(1):77. Published 2023 May 30.  
<https://doi.org/10.1007/s11657-023-01287-x>.
8. Frolova, T. V., Osman, N. S., & Stenkova, N. F. Condition of the bone tissue and vitamin d status in children during the second growth spurt. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2020; 1: 36–41. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11481>.
  9. 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. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00964-2>.
  10. Zhang Y, Huang X, Li C, et al. Broad application prospects of bone turnover markers in pediatrics. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(9):e24656. <https://doi.org/10.1002/jcla.24656>.
  11. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev*. 2023;44(3):417-473. <https://doi.org/10.1210/endo/bnac031>.
  12. 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. <https://doi.org/10.1159/000497113>.
  13. 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. <https://doi.org/10.3109/10408369409084677>.
  14. Crofton PM. Biochemistry of alkaline phosphatase isoenzymes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1982;16(3):161-194. <https://doi.org/10.3109/10408368209107027>.
  15. 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. <https://doi.org/10.1080/14653125.2017.1416571>.
  16. Tripathi T, Gupta P, Rai P, et al. Longitudinal evaluation of the association between Insulin-like growth factor-1, Bone specific alkaline phosphatase and changes in mandibular length. *Sci Rep*. 2019;9(1):11582. Published 2019 Aug 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48067-7>.
  17. Thiering E, Brüske I, Kratzsch J et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in a population based sample of German children. *Sci Rep*. 2015;5(1). <https://doi.org/10.1038/srep18138>.

Received 15.10.2024

Accepted 18.11.2024

Одержано 15.10.2024

Затверджено до друку 18.11.2024

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Ільченко Світлана Іванівна** – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел.: (056) 766-48-48, e-mail: [ilchensv@gmail.com](mailto:ilchensv@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>

**Маковійчук Олексій Андрійович** – асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел.: (056) 766-48-48, e-mail: [dmiproped@gmail.com](mailto:dmiproped@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4641-8838>

**Фіалковська Анастасія Олександрівна** - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9, тел.: (056) 766-48-48, e-mail: [fialkovskaja.a@gmail.com](mailto:fialkovskaja.a@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>