

Антипкін Ю.Г.¹, Марушко Ю.В.², Омельченко Л.І.¹, Муквіч О.М.¹, Людвік Т.А.²,
Бондаренко Н.Ю.¹, Бовкун О.А.², Ісмакаєва Д.Л.¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Стан кальцієвого гомеостазу і окремі аспекти його порушень при ювенільному ідіопатичному артриті

Резюме. Актуальність. У патогенезі ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) головну роль відіграють імунopatологічні зміни в організмі з втратою толерантності до елементів власних тканин, при цьому важливе значення мають порушення в обміні кальцію (Ca) та метаболізмі кісткової тканини, які виникають внаслідок автоімунного запалення, застосованої фармакотерапії та дії низки інших чинників, що негативно впливають на кальцієвий гомеостаз в організмі. **Мета дослідження:** дослідити особливості кальцієвого гомеостазу й окремі аспекти його порушень з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової тканини при ЮІА з урахуванням клінічних підтипів і активності захворювання. **Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 62 дитини з ЮІА, з них 11 із системним і 51 пацієнт з оліго- та поліартритом віком від 3,5 до 16 років. Визначали концентрації у сироватці крові загального кальцію (за допомогою тест-набору Lacheta, Чехія), зв'язаної з білком та ультрафільтрованої фракції, вміст неорганічного фосфору (загальноприйнятим спектрофотометричним методом за допомогою аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія), активність загальної лужної фосфатази (ЛФ) і активність її ізоферментів (кісткової та кишкової) з використанням тест-системи Lacheta (Чехія). Проводили ультразвукову остеометрію п'яткової (трабекулярної) кістки за допомогою апарата Achilles фірми Lunar (США). **Результати.** Встановлено вірогідне зменшення середньої концентрації загального кальцію, кальцію, зв'язаного з білком, при системному ЮІА та при високій активності захворювання. Концентрація ультрафільтрованої фракції кальцію знижувалася лише при високій активності хвороби. Середня концентрація неорганічного фосфору в дітей з оліго- та поліартритами перебувала в межах норми, а при системному ЮІА — знижувалася. Вірогідне зниження вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові відмічено у пацієнтів з високою активністю системного ЮІА. При високій активності хвороби у дітей із системним ЮІА виявляється вірогідне зниження показників активності загальної ЛФ та її кісткового ізоферменту. У хворих на ЮІА (оліго-, поліартрит) з повільно прогресуючим перебігом ревматичного процесу протягом першого року захворювання вірогідно змінювався лише показник широкосмугового ослаблення ультразвуку, швидкість поширення ультразвуку та індекс міцності кісткової тканини не змінювалися. У пацієнтів з більшою тривалістю хвороби суттєво зменшувалися всі денситометричні показники. У групі хворих із системним ЮІА та швидко прогресуючим перебігом, високою активністю захворювання, що потребувало глюкокортикоїдної терапії, значна втрата кісткової маси відзначалася вже наприкінці 1-го року захворювання. **Висновки.** При ЮІА мають місце зміни в показниках концентрації загального кальцію та його білковозв'язаної та ультрафільтрованої фракції у сироватці крові,

які свідчать про напруженість кальцій-фосфорного обміну та можливий дефіцит кальцію в організмі вже на ранніх стадіях патологічного процесу. Зниження активності ферменту лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту асоціюється з порушеннями структурно-функціонального стану кісткової системи у хворих на ЮІА, що прогресують із тривалістю хвороби. Хворі з ЮІА потребують своєчасної діагностики та моніторингу порушень кальцій-фосфорного обміну з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової системи для цілеспрямованої корекції комплексної терапії за рахунок застосування препаратів для підвищення процесів регенерації кісткової тканини та зменшення прогресування остеопенії й остеопорозу і збереження здоров'я зростаючого організму.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; кальцій; лужна фосфатаза; вітамін D; діти

Вступ

Ревматичні хвороби у дітей залишаються однією із серйозних медико-соціальних світових проблем, що обумовлено відсутністю зменшення їх поширеності, хронічним перебігом патологічного процесу з періодами загострень і ремісій, високим ризиком ускладнень та формуванням категорії пацієнтів з особливими потребами [1].

У структурі цих хвороб перше місце посідає ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), до якого відносять всі артрити невідомої етіології, що виникають у дітей до 16 років. Головну роль у патогенезі ЮІА відіграють імунopatологічні зміни в організмі з втратою толерантності до елементів власних тканин. Одночасно важливе значення при цих процесах мають порушення в обміні кальцію (Ca) та метаболізмі кісткової тканини, які виникають у пацієнтів внаслідок аутоімунного запалення, застосованої фармакотерапії та дії низки інших чинників, що негативно впливають на кальцієвий гомеостаз в організмі [2].

Кальцій, як головний мінеральний компонент скелетної тканини, входить до складу кристалів гідроксиапатиту та в асоціації з колагеном відіграє найважливішу роль у формуванні міцної та функціонально повноцінної кістки. У кістках міститься до 90–99 % усієї кількості Ca в організмі людини, що в сукупності з іншими неорганічними компонентами кісткового матриксу складає половину їх ваги. Скелетний нерозчинний кальцій перебуває в динамічній рівновазі з фізико-хімічними розчинними формами кальцію, що циркулює у плазмі крові. Встановлено, що загальний кальцій плазми складається із фракції кальцію, пов'язаного з білками (40 %), кальцію, з'єданого із нітратними та фосфатними іонами (10 %), та іонізованого кальцію (50 %) [3].

Іонізований кальцій є фізіологічно активною формою цього макроелементу та діє як внутрішньоклітинний вторинний посередник, бере участь у передачі нервових імпульсів, забезпечує нервово-м'язову збудливість, процеси коагуляції крові, а також бере участь у дії внутрішньоклітинних посередників, таких як цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) та інозитол-1,4,5-трифосфат і опосередковано забезпечує клітинну відповідь на численні гормони: глюкагон, вазопресин, секретин тощо.

Головний гомеостатичний механізм, що контролює концентрацію кальцію у плазмі, пов'язаний із функціями парашитовидної та щитовидної залоз і біоло-

гічно активного метаболіту вітаміну D₃, кальцитріолу, (1,25(OH)₂D₃). Хоча гормон парашитовидної залози, кальцитонін та 1,25(OH)₂D₃ у підтриманні кальцієвого гомеостазу мають першорядне значення, свій внесок у ці процеси роблять також неорганічний фосфат, інсулін, гормон росту, тироксин, андрогени, естрогени, магній, цинк та низка інших макро- й мікроелементів і біологічно активних речовин [4].

Обмін скелетного кальцію в організмі змінюється з віком. Показано, що він становить 100 % на рік у немовлят до першого року життя та знижується до швидкості обміну 10 % у старших дітей.

Зростання дитини передбачає вміст кальцію в кістках скелета близько 150 г/добу аж до закінчення перших 10 років життя. У період пікового підліткового зростання, коли розвиток кісток перебуває на максимумі, вміст кальцію в організмі може становити від 275 до 500 мг/добу. У здорових людей концентрація загального кальцію у плазмі коливається від 2,2 до 2,5–2,6 ммоль/л. Близько 90 % кальцію, зв'язаного з білками, зв'язано з альбуміном, інша частина кальцію, що залишилася, зв'язана із глобулінами. Фракції кальцію, зв'язаного нітратними та фосфатними іонами, й іонізований кальцій ультрафільтруються, і, таким чином, 60 % загального кальцію сироватки проходить крізь напівпроникні клітинні мембрани та включається у процеси внутрішньоклітинного метаболізму. Концентрація іонізованого кальцію у крові в нормі коливається від 0,94 до 1,33 ммоль/л і становить в середньому 1,14 ммоль/л. Саме ця фракція, як фізіологічно найважливіша, ретельно підтримується регуляторним впливом паратиреоїдного гормону, кальцитоніну і 1,25(OH)D₃. Механізми дії вітаміну D пов'язані не тільки з впливом на обмін кальцію, але і з процесами, які регулюють функціональну активність остеобластів, імунних клітин, функціональний стан м'язової тканини, центральної нервової й інших систем організму [5].

Протягом останніх років стан кальцієвого обміну та проблеми остеопенії й остеопорозу при ревматичних хворобах привертають пильну увагу багатьох зарубіжних і вітчизняних дослідників. Доведено, що у розвитку та прогресуванні властивого для ЮІА периферичного та загального остеопорозу, викликаного цитокіновим дисбалансом при аутоімунному запаленні, суттєва роль належить недостатності вітаміну D та порушенням процесів формування матриксу й мінералізації кісткової тканини [6, 7].

При цьому прозапальні цитокіни ІЛ-6, ІЛ-11 виконують роль факторів росту попередників остеокластів і тим самим опосередковано посилюють процеси резорбції кісткової тканини, тоді як ІЛ-1В, ФНП стимулюють етапи дозрівання остеокластів, що безпосередньо беруть участь у цих процесах [8].

Вираженість і поширеність остеопенії й остеопорозу, за даними літератури [6, 9], корелює із особливостями клінічного перебігу окремих підтипів ЮІА, кількістю уражених суглобів, лабораторною активністю автоімунного запалення (підвищення ШОЕ, зниження гемоглобіну, диспротеїнемія, підвищення концентрації білків гострої фази), зменшенням концентрації вітаміну D у сироватці крові та зростанням вмісту в ній іонізованого кальцію [10].

Відомо, що призначення глюкокортикоїдної (ГК) терапії хворим на ЮІА поглиблює розлади кальцієвого обміну в організмі. Показано, що вже протягом перших тижнів лікування високими дозами ГК відзначається зниження абсорбції кальцію в кишечнику [11]. ГК також посилюють ниркову екскрецію і зменшують каналцеву реабсорбцію кальцію, зменшують кількість статевих гормонів, які мають анаболічну дію, що також впливає на метаболізм кісткової тканини та її міцність і може сприяти розвитку остеопорозу [12].

Між тим пацієнти, які отримують імунобіологічні препарати в комплексному лікуванні ЮІА, мають вірогідно кращі показники мінеральної щільності та міцності кісткової тканини, ніж ті, хто перебуває на стандартній базисній терапії (метотрексат, НПЗП), у них зменшується ризик переломів та прогресування остеопорозу [2].

Показано також позитивний вплив призначення хворим на ЮІА вітаміну D з метою корекції його дефіциту в організмі та поліпшення стану кістково-м'язової системи [13, 14].

Наведені дані щодо показників обміну кальцію при ювенільному ідіопатичному артриті більшою мірою свідчать про його порушення, при цьому 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.

Враховуючи вищевикладене, інтерес дослідження становить обмін кальцію в організмі хворих на ЮІА з визначенням окремих аспектів його порушень залежно від клінічних підтипів і активності захворювання.

Мета дослідження. Дослідити особливості обміну кальцію та окремі аспекти його порушень з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової тканини при ювенільному ідіопатичному артриті з урахуванням клінічних підтипів і активності захворювання.

Матеріали та методи

Проведено загальноклінічне та лабораторне дослідження 62 дітей віком від 3,5 до 16 років з ювенільним ідіопатичним артритом, з них 11 із системним і 51 пацієнт з оліго- та поліартрикулярним підтипами захворю-

вання, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої ревматології та автозапальних захворювань ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Контрольну групу становили 20 практично здорових дітей певної вікової категорії.

Діагнози ЮІА верифіковано на основі анамнестичних, клінічних даних і результатів додаткових методів обстеження відповідно до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, № 832 від 22.10.2012.

Середній вік хворих на ЮІА дітей становив $8,10 \pm 1,41$ року, з них 39 дівчаток та 23 хлопчики з середньою тривалістю хвороби $3,41 \pm 1,67$ року.

Для оцінки активності ЮІА використовували шкалу JADAS 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), яка дозволяє визначити активність ЮІА за допомогою оцінки суми показників: 1) оцінка лікарем загального стану дитини (від 1 до 10 см); 2) оцінка стану батьками/пацієнтом (від 1 до 10 см); 3) оцінка та підрахунок кількості суглобів з активним артритом; 4) (ШОЕ-20) ÷ 10 (ШОЕ, визначена за методом Вестергрена) або (СРБ-10) ÷ 10 [15].

При надходженні до клініки 20 хворих мали високу (при олігоартриті > 4,2, при поліартриті > 10,5), 42 дитини — середню (при олігоартриті ≤ 4,2, при поліартриті ≤ 10,5) активність ЮІА. Середній показник всієї групи дітей з ЮІА (n = 62) дорівнював $17,46 \pm 6,06$, найвищі показники активності спостерігалися в дітей (n = 11) із системним артритом — $26,8 \pm 5,4$, що перевищує у 2,4 раза результати при поліартриті (середній показник за JADAS 27 становив $11,0 \pm 5,7$, а при олігоартриті — $4,6 \pm 7,1$).

Глюкокортикоїди на момент обстеження у підтримуючих дозах 5–10 мг/добу приймали 28 дітей, у цілому тривалість прийому ГК у цих дітей становила від 11 до 24 місяців. Інші 49 пацієнтів тривалий час отримували базисну терапію метотрексатом у комбінації з короткочасними курсами (3–4 тижні) нестероїдних протизапальних препаратів.

Всім дітям, окрім протокольного клінічного обстеження, додатково визначали концентрації у сироватці крові загального кальцію, зв'язаної з білком та ультрафільтрованої його фракцій, вміст неорганічного фосфору, активність загальної лужної фосфатази й активність її ізоферментів (кісткової та кишкової фракцій). Пацієнтам також проводили ультразвукову остеометрію п'яtkової (трабекулярної) кістки за допомогою апарата Achilles фірми Lunar (США).

Вміст загального кальцію в сироватці крові визначали за допомогою тест-набору Lachema (Чехія) відповідно до інструкції виробника. Принцип методу полягає в утворенні комплексу червоного кольору між кальцієм сироватки крові та глюксаль-біс (2-гідроксианілом) у лужному середовищі, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації кальцію та визначається спектрофотометрично.

Кількість загального кальцію розраховували у ммоль/л сироватки крові за формулою: Ca^{2+} (ммоль/л) = $2,5(A1/A2)$, де Ca^{2+} (ммоль/л) — концентрація загального кальцію у зразку, виражена у ммоль/л, A1 —

оптична густина зразка при $\lambda = 520\text{--}550$ нм, виміряна проти контролю; A_2 — оптична густина стандарту при $\lambda = 520\text{--}550$ нм, виміряна проти контролю.

Для визначення вмісту протеїнів зв'язаного кальцію у сироватці крові попередньо осаджували протеїни 96% етанолом, центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв та проводили гідроліз осаду з використанням 0,4 м (NaOH) при 100 °С протягом 10 хв. Визначення вмісту ультрафільтрованої фракції кальцію у сироватці крові базується на різниці вмісту загального та зв'язаного з протеїнами кальцію [16].

Неорганічний фосфор у сироватці крові визначали загальноприйнятим спектрофотометричним методом за допомогою аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) [16]. Активність лужної фосфатази визначали за утворенням 4-нітрофенолу в результаті розщеплення субстрату 4-нітрофенілфосфату, використовуючи тест-систему виробництва Lachema (Чехія).

Активність кісткового ізоензиму визначали різницею між значенням активності загальної лужної фосфатази та термостабільної лужної фосфатази після прогрівання на водяній бані ($t\ 56\text{--}57$ °С) протягом 15 хв. Активність кишкового ізоензиму вимірювали після застосування специфічного інгібітора (5 Mml - феніланіну) за різницею значень активностей загальної та не заінгібірованої L-феніланіном лужної фосфатази [16]. Отримані дані оброблено загальноприйнятими статистичними методами з використанням пакета Microsoft Excel-10 та програми Statistica-10.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом інституту. Усі дослідження у хворих проведено за згодою хворих дітей та/або їхніх батьків.

Результати

Виявлено, що більшість досліджених показників кальцій-фосфорного обміну у сироватці крові хворих на ЮІА мають відмінності порівняно з показниками групи контролю (табл. 1).

Встановлено вірогідне зменшення середньої концентрації загального кальцію у сироватці крові пацієнтів з системним ЮІА та у хворих з високою активністю захворювання. Одночасно в усіх пацієнтів незалежно від клінічного підтипу ЮІА при наявності активності захворювання виявлено зниження показників концентрації кальцію, зв'язаного з білком.

Концентрація ультрафільтрованої фракції кальцію, яка представлена іонізованим кальцієм та кальцієм, з'єднаним із нітратними фосфатними йонами, була вірогідно ($p < 0,05$) знижена лише у хворих з вираженим аутоімунним запальним процесом в організмі (висока активність хвороби). В окремих пацієнтів, переважно з поліартритом і олігоартритом, виявляли підвищення ультрафільтрованої фракції кальцію, що знайшло своє віддзеркалення у показнику середньої концентрації фракції у зазначених хворих ($1,84 \pm 0,09$ ммоль/л).

Середня концентрація неорганічного фосфору в сироватці крові у дітей з оліго- та поліартритами була в межах нормальних значень, при системному ЮІА спостерігали її зниження. Вірогідне зниження вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові відносно показників групи здорових дітей ($p < 0,05$) відмічено у пацієнтів з високим ступенем активності ЮІА, що спостерігалось переважно при системному варіанті захворювання.

Аналіз показників активності ферменту лужної фосфатази та її ізоферментів у сироватці крові (табл. 2) показав, що при високій активності хвороби у дітей з системним ЮІА виявляється вірогідне ($p < 0,05$) зниження показників активності загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту. Тенденція до зниження загальної ЛФ виявляється також і у хворих з середньою активністю ЮІА.

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ЮІА дітей методом ультразвукової денситометрії п'яткової (трабекулярної) кістки показала наявність у них зниження швидкості поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), яка залежить від щільності й еластичності кістки, зменшення широкосмугового ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), що відображає кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул і зниження індексу міцності кісткової тканини (ІМ, %), що вираховувався на підставі ШПУ

Таблиця 1. Середні концентрації загального, ультрафільтрованого, зв'язаного з білком кальцію та неорганічного фосфору в сироватці крові при ювенільному ідіопатичному артриті ($M \pm m$, ммоль/л)

Показники	Значення показника у хворих на ЮІА (n = 62)				Група контролю, n = 20
	Підтипи		Активність за JADAS 27		
	системний, n = 11	оліго-, поліартрит, n = 51	середня, n = 42	висока, n = 20	
Загальний кальцій	$2,16 \pm 0,08$	$2,34 \pm 0,11$	$2,34 \pm 0,11$	$2,17 \pm 0,04^{**}$	$2,45 \pm 0,06$
Кальцій, зв'язаний із білком	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,54 \pm 0,02^*$	$0,56 \pm 0,04^*$	$0,61 \pm 0,04^*$	$0,72 \pm 0,06$
Кальцій ультрафільтрований	$1,62 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,09^*$	$1,75 \pm 0,03$	$1,58 \pm 0,07^{***}$	$1,66 \pm 0,10$
Неорганічний фосфор	$1,29 \pm 0,08$	$1,34 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,12^*$	$1,09 \pm 0,05^*$	$1,43 \pm 0,12$

Примітки: * — зміни вірогідні порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,05$); ** — зміни вірогідні у хворих на ЮІА з різним ступенем активності ($p < 0,05$).

та ШОУ. У практично здорових дітей контрольної групи середні досліджувані ультразвукові параметри кісткової тканини становили: ШОУ — $108,7 \pm 1,2$ дБ/МГц; ШПУ — $1571,5 \pm 11,2$ м/с; ІМ — $88,4 \pm 2,8$ %.

У хворих на ЮІА (оліго-, поліартрит) з повільно прогресуючим перебігом ревматичного процесу протягом першого року захворювання вірогідно ($p < 0,05$) змінювався лише показник широкосмугового ослаблення ультразвуку. Швидкість поширення ультразвуку й індекс міцності кісткової тканини не змінювалися, зокрема, середні показники становили: ШОУ — $102,2 \pm 1,3$ дБ/МГц; ШПУ — $1581,0 \pm 5,8$ м/с; ІМ — $86,1 \pm 2,7$ %. У пацієнтів із тривалішим перебігом хвороби (1,5–3,0 року) виявлено суттєве зменшення всіх денситометричних показників. Середні їх величини у таких пацієнтів становили: ШОУ — $83,6 \pm 1,3$ дБ/МГц; ШПУ — $1492,0 \pm 8,7$ м/с; ІМ — $55,0 \pm 1,7$ %.

У групі хворих із системним ЮІА, серед яких майже всі пацієнти мали швидко прогресуючий перебіг, високу активність захворювання й отримували разом із базисними протиревматичними препаратами (метотрексат) глюкокортикоїди, значна втрата кісткової маси відмічалася вже наприкінці 1-го та на початку 2-го року захворювання, що знаходило віддзеркалення у показниках денситометрії кісткової тканини: ШОУ — $82,20 \pm 5,78$ дБ/МГц; ШПУ — $1503,0 \pm 16,2$ м/с; ІМ — $52,00 \pm 5,32$ %. У подальшому зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини прогресували зі збільшенням тривалості захворювання, становили через 2,5–3 роки: ШОУ — $74,2 \pm 6,4$ дБ/МГц; ШПУ — $1453,5 \pm 17,7$ м/с; ІМ — $44,9 \pm 8,3$ %, що віддзеркалювало розвиток генералізованого остеопорозу та збільшення ризику переломів кісток у пацієнтів.

Обговорення

Ювенільний ідіопатичний артрит належить до тяжких хронічних, прогресуючих захворювань, при яких досить швидко погіршується якість життя хворих, у дитини виникають особливі потреби у зв'язку з негативною дією автоімунного запалення в організмі, зокрема, на стан кісткової тканини. Розвиток остеопенії як одного з ускладнень ЮІА пов'язаний не тільки з імунопатогенетичними особливостями самого захворювання, але й з порушеннями обміну речовин, зокрема кальцію, та процесів мінералізації і репарації кісткової тканини внаслідок негативної дії, тривалої патогенетичної

фармакотерапії з використанням протизапальних і базисних протиревматичних препаратів [7].

Зважаючи на це, у світі проведено багато досліджень щодо вивчення кальцій-фосфорного обміну та розвитку остеопенії й остеопорозу при цьому захворюванні. Виявлено, що при ЮІА у більшості хворих (майже 60–80 % випадків) спостерігається дефіцит або недостатність в організмі вітаміну D, одного з головних регуляторів кальцій-фосфорного обміну. Проведено дослідження серед населення, зокрема серед хворих на ЮІА, які виявили поширеність дефіциту кальцію в організмі, що негативно впливає на формування піка кісткової маси та сприяє розвитку остеопенії й остеопорозу, підвищує ризик переломів. Показано також, що дефіцит кальцію в організмі не завжди корелює зі зниженням вмісту загального кальцію у сироватці крові [12].

Результати проведених нами досліджень продемонстрували, що в дітей з ЮІА порівняно з показниками здорових дітей контрольної групи має місце зниження вмісту загального кальцію в сироватці крові та зменшення його білокзв'язаної фракції при всіх підтипах захворювання незалежно від ступеня активності патологічного процесу.

Оскільки комплекси кальцію з білками сироватки крові служать своєрідним депо цього макроелемента, можна вважати, що зменшення концентрації білокзв'язаної фракції кальцію відображає першочерговий етап використання депонованого кальцію для підтримання його балансу в організмі хворої дитини та забезпечення необхідного рівня іонізованого кальцію в сироватці крові, який відповідає за головні функції цього макроелемента. Концентрація іонізованого Са при цьому може коливатися як у бік підвищення її, так і, навпаки, зменшення. Такі зміни у концентраціях білокзв'язаного та іонізованого кальцію в сироватці крові у хворих на ЮІА підтверджують нестабільність кальцієвого гомеостазу, його напруженість вже на ранніх стадіях захворювання. Про напруженість обміну кальцію в організмі при ЮІА свідчать також зниження середніх показників концентрації ультрафільтрованої фракції у пацієнтів (переважно з системним ЮІА з гострим дебютом і перебігом захворювання) та їх підвищення у дітей з оліго- та поліартікулярними підтипами хвороби при тривалому хронічному перебігу у періодах загострення. Виявлені зміни у кальцієвому гомеостазі у хворих на ЮІА збігаються з результатами визначення

Таблиця 2. Активність лужної фосфатази та її кісткового й кишкового ізоферментів у сироватці крові при ювенільному ідіопатичному артриті ($M \pm m$, о/л)

Показники лужної фосфатази	Значення показника у хворих на ЮІА, n = 62				Група контролю, n = 20
	Підтипи		Активність за JADAS 27		
	системний, n = 11	оліго-, поліартрит, n = 51	середня, n = 42	висока, n = 20	
Загальна	$113,80 \pm 6,99^*$	$130,20 \pm 7,76$	$118,20 \pm 5,71^*$	$92,10 \pm 7,89^* **$	$132,30 \pm 3,85$
Кісткова	$80,31 \pm 2,78^*$	$115,80 \pm 8,12$	$99,60 \pm 2,03$	$74,20 \pm 2,07^* **$	$112,0 \pm 3,55$
Кишкова	$31,80 \pm 3,71$	$37,28 \pm 4,52$	$33,00 \pm 4,06$	$29,30 \pm 3,21$	$35,40 \pm 2,11$

Примітки: * — зміни вірогідні порівняно з показниками у групі здорових дітей ($p < 0,05$); ** — зміни вірогідні у хворих на ЮІА з різним ступенем активності ($p < 0,05$).

у них зниженої активності ферменту лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту, що відображає інгібування процесів кісткоутворення у хворих дітей, оскільки ці ферменти виробляються остеобластами, клітинами, що забезпечують формування кісткового матриксу.

У літературі також опубліковано дані про зменшення концентрації загального кальцію та зниження активності лужної фосфатази в сироватці крові у хворих на ЮІА, що збігається з отриманими нами результатами [4].

Зниження концентрації неорганічного фосфору в сироватці крові у хворих на ЮІА, враховуючи його фізіологічну роль, а саме участь в енергетичному обміні, окиснювально-відновних реакціях в організмі, можна розглядати як один з лабораторних показників порушення внутрішньоклітинного метаболізму й пов'язувати з розвитком млявості, гіпотонії, слабкості та значного зниження фізичної активності та працездатності у пацієнтів.

Виявлені зміни у показниках кальцій-фосфорного обміну, а саме знижені концентрації кальцію та неорганічного фосфору у сироватці крові асоціюються з наявністю у хворих на ЮІА дефіциту вітаміну D, який сприяє зменшенню їх абсорбції в кишечнику та недостатньому надходженню з харчуванням.

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини в обстежених пацієнтів за допомогою скринінгової ультразвукової денситометрії показала наявність зниження її показників вже на першому році захворювання, прогресування виявлених порушень зі збільшенням тривалості хвороби та більшу вираженість зміни кісткової тканини у пацієнтів, які отримували глюкокортикостероїди. Ці дані підтверджують, що вираженість остеопенічних порушень у дітей з ЮІА тісно пов'язана з тривалістю хвороби, активністю автоімунного процесу та характером застосованої терапії. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини розвивається вже на перших роках хвороби, прогресує у подальшому і призводить до розвитку загального остеопорозу з високим ризиком переломів, що призводить до зниження якості життя й інвалідизації пацієнтів.

Висновки

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.

Зниження активності ферменту лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту асоціюється з порушеннями структурно-функціонального стану кісткової системи у хворих на ЮІА, що прогресують з тривалістю хвороби.

Хворі з ЮІА потребують своєчасної діагностики та моніторингу порушень кальцій-фосфорного обміну з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової системи для цілеспрямованої корекції комплексної терапії за рахунок застосування препаратів з метою активації процесів регенерації кісткової тканини та зменшення

прогресування остеопенії й остеопорозу і, таким чином, поліпшення здоров'я зростаючого організму дитини.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР за бюджетні кошти.

Внесок авторів. Антупкін Ю.Г. — концепція і дизайн дослідження; Марушко Ю.В. — аналіз отриманих даних; Омельченко Л.І., Муквіч О.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Людвік Т.А., Бондаренко Н.Ю., Бовкун О.А., Ісмакаєва Д.Л. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Sheila T., Angeles-Han., Sarah Ringold, et al. American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care & Research*. Vol. 71. No. 6. June 2019. P. 703-716.
2. Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Хаджинова Ю.В. Стан кісткової тканини в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 1(113). С. 45-52. doi: 10.15574/SP.2021.113.45.
3. James L., Lewis III, MD Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, oct. 2021.
4. Sufia Khatun Sumi, Shahana Rahman, Mohammad Immul Islam, Mohammad Mahbulul Islam, Manik Kumar Taluder. Assessment of vitamin D, Calcium, inorganic phosphate, alkaline phosphatase and parathormone in juvenile idiopathic arthritis patients Bangladesh S. *Child Health*. 2019. Vol. 43(3). 145-151.
5. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика. *Методичний посібник*. Київ, 2001. 28 с.
6. Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14. № 7.
7. Calcium requirements in adolescents. Steven A. Abrams, MD. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. *Literature review current through: Aug. 2022. This topic last updated: Feb 11, 2021.*
8. Lisakovska O., Shymanskyi I., Labudzynski D., Mazanova A., Veliky M. Vitamin D Auto-/Paracrine System Is Involved in Modulation of Glucocorticoid-Induced Changes in Angiogenesis/Bone Remodeling Coupling. *International Journal of Endocrinology*. Vol. 2020. Article ID 8237610. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8237610>.
9. Wu Q., Chaplin H., Ambrose N., et al. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75(3). P. 635-636.
10. Koller G., Katz S., Charrois T.L., Ye C. *Arch Osteoporos*, 2019 Feb 5. Vol. 14(1). P. 16. doi: 10.1007/s11657-019-0570-9. PMID: 30723883.
11. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 Concise Clinical Review. *Osteopros Int*. 2019. 30. II 45.
12. Rolando C., Leanne W. The impact of Rheumatic Diseases and Their Treatment on Bone Strength Development in Childhood. In: Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016. P. 693-05.
13. Mazanova A.O., Makarova O.O., Khomenko A.V., Vasylevska V.M., Lototska O.Yu., Shymanskyi I.O., Veliky M.M. The impact of vitamin D3 on bone remodeling in different types of experimental

pathology. *Ukr. Biochem. J.* 2022. Vol. 94(3). P. 5-15. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.03.005>.

14. Janicka-Szczepaniak M., Orczyk K., Szymbor K., Smolevska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnovers. *J. Acta Biochimica Polonica.* 2018. Vol. 65(2). P. 297-302.

15. Anderson J., Caplan L., Yazdany J., et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommen-

dations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64(5). P. 640-647.

16. *Лабораторний довідник «Сінево»*. Київ: ТОВ «Доктор Медіа», 2013. С. 178-179.

Отримано/Received 04. 10. 2022

Рецензовано/Revised 12. 10. 2022

Прийнято до друку/Accepted 21. 10. 2022 ■

Information about authors

Y.G. Antypkin, MD, PhD, professor, academician of NAMS of Ukraine, Director of State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

Yu.V. Marushko, MD, PhD, professor, head Postgraduate Education Department, A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

L.I. Omelchenko, MD, PhD, professor of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

O.M. Mukvich, MD, PhD, professor, head of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.mukvich@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

T.A. Liudvik, PhD, assistant of the Postgraduate Education Department A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: tetiana.liudvik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1130-1111>.
N.Y. Bondarenko, PhD, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine"; e-mail: vrachnb73@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>.

O.A. Bovkun, PhD, assistant of the Postgraduate Education Department A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

D.L. Ismakaieva, Graduated student of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: rinchik205@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2149-628X>.

Conflictso fi interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study work was carried out as part of a research project using the budget funds.

Authors' contribution. Yu.G. Antypkin — research concept and design; Yu.V. Marushko — analysis of the received data; L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich — analysis of the received data, writing the text; T.A. Liudvik, N.Yu. Bondarenko, O.A. Bovkun, D.L. Ismakaieva — collection and processing of materials.

Yu.G. Antypkin¹, Yu.V. Marushko², L.I. Omelchenko¹, O.M. Mukvich¹, T.A. Liudvik², N.Yu. Bondarenko¹, O.A. Bovkun², D.L. Ismakaieva¹

¹State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Calcium homeostasis and certain aspects of its disturbances in juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. In the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA), the main role is played by immunopathological changes in the body with a loss of tolerance to the elements of own tissues; herewith, disorders of calcium and bone metabolism are very important. Such changes occur as a result of autoimmune inflammation, pharmacotherapy, and the influence of a number of other factors that negatively affect calcium homeostasis in the body. Purpose: to study the features of calcium homeostasis and certain aspects of its disorders with an assessment of the structural and functional state of bone tissue, taking into account clinical subtypes and disease activity. **Material and methods.** Sixty-two children with JIA aged 3.5 to 16 years were examined, of them 11 had systemic and 51 had oligo- and polyarthritis. There were determined serum concentrations of a total calcium using the Lachema test kit (Czech Republic), protein-bound and ultrafiltered fractions, content of inorganic phosphorus (with the generally accepted spectrophotometric method using the Cobas 6000 analyzer and test systems by Roche Diagnostics, Switzerland), the activity of total alkaline phosphatase and its isoenzymes (bone and intestinal) using the Lachema test system (Czech Republic). Ultrasonic osteometry of the calcaneal (trabecular) bone was performed on the Achilles device (Lunar, USA). **Results.** A significant decrease was found in the average concentration of total calcium, protein-bound calcium in systemic JIA and in high disease activity. The concentration of the ultrafiltered calcium fraction decreased only with high disease activity. The average concentration of inorganic phosphorus in children with oligo- and polyarthritis was within the normal range, while in systemic JIA it decreased. A significant decrease in the serum content of inorganic

phosphorus, as well as in the activity of total alkaline phosphatase and its bone isoenzyme was detected in patients with high activity of systemic JIA. In patients with JIA (oligo-, polyarthritis) characterized by a slowly progressive rheumatic process, only the indicator of broadband ultrasound attenuation significantly changed during the first year of the disease, while the speed of ultrasound propagation and the index of bone tissue strength were not changed. In patients with a longer duration of the disease, all densitometric indicators decreased significantly. In the group of patients with systemic JIA and a rapidly progressive course, high activity of the disease that required a glucocorticoid therapy, a significant loss of bone mass was noted by the end of the first year of the disease. **Conclusions.** In JIA, there are changes in the concentration of total calcium and its protein-bound and ultrafiltered fractions in the blood serum, which indicate the tension of calcium-phosphorus metabolism and possible calcium deficiency in the body already at the early stages of the pathological process. A decrease in the activity of the alkaline phosphatase and its bone isoenzyme is associated with a violation of the structural and functional changes in the bone system of patients with JIA, which progresses with the duration of the disease. Patients with JIA require timely diagnosis and monitoring of calcium-phosphorus metabolism disorders with an assessment of the structural and functional state of the bone system for purposeful correction of comprehensive therapy due to the use of drugs in order to increase bone tissue regeneration, reduce the progression of osteopenia and osteoporosis, and preserve the health of the growing organism.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; calcium; alkaline phosphatase; vitamin D; children