

©О. Є. Федорців, Н. М. Ярема, О. Б. Чубата

## МАРКЕРИ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет. імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

МАРКЕРИ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. У роботі наведено дані про зміни маркерів кісткового метаболізму та деструкції сполучної тканини у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Отримані дані можуть бути використані в клініці для удосконалення діагностики на ранніх етапах порушень мінерального обміну.

МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ДЕСТРУКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. В работе приведены данные об изменении маркеров костного метаболизма и деструкции соединительной ткани у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом. Полученные данные могут быть использованы в клинике для повышения диагностики на ранних этапах нарушений минерального обмена.

THE IMPORTANCE OF BONE METABOLISM MARKERS AND THE CONNECTIVE TISSUE DESTRUCTION IN CHILDREN SUFFERING FROM JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. The changes of bone metabolism markers and the connective tissue destruction in the children suffering from juvenile rheumatoid arthritis have been presented in the article. The obtained data are supposed to be used in the clinical practice for the improvement of diagnosis at the early stages of mineral metabolism disorders.

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, оксипролін, румалонові антитіла.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, оксипролин, румалоновые антитела.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, oxypoline, remaion antibodies.

**ВСТУП.** Остеопороз (ОП) - найбільш розповсюджене метаболічне захворювання скелету, що характеризується низькою кістковою масою та порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, які призводять до підвищеної крихкості кісток та збільшення ризику переломів [1]. На сьогоднішній день актуальними є питання поширення ОП на тлі соматичної патології, з яким стикаються лікарі терапевтичного профілю. Однак, ще більше занепокоєння викликає той факт, що з ОП зустрічаються і в педіатричній практиці.

В основі розвитку ювенільного ревматоїдного артрити (ЮРА) лежить запальний процес, внаслідок нагромадження цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, туморнекротизуючий фактор) значно підвищується кісткова резорбція, що може призводити, залежно від активності запального процесу, до розвитку різних ступенів остеопенії і ОП [2]. Тому, багато досліджень науковців присвячені пошуку більш специфічних лабораторних методів діагностики, які дозволять виявити групи ризику з виникнення остеопенії в дітей, та попередити виникнення ОП у дорослого працездатного населення. Для оцінки стану обміну речовин в кістковій тканині (КТ) досить широко застосовується рентгенівська денситометрія, однак вона дозволяє оцінити лише загальний стан кісткової маси з точки зору структури, динамічні ж зміни метаболізму КТ вона не фіксує [3]. Тому, очевидним є те, що поряд із рентгенівською денситометрією для оцінки функціонального стану КТ доцільно використовувати біохімічні методи діагностики.

Оцінка функціонального стану КТ ґрунтуються на характеристиці кальцієво-фосфорного обміну, вивчені біохімічних маркерів кісткового метаболізму та деструкції сполучної тканини. До маркерів резорбції КТ відносять фермент тартратрезистентну кислоту фос-

фатазу та продукти деградації КТ: кальцій, гідроксипролін, піридинові поперечні зв'язки та телопептиди [4]. Активність маркерів відображає швидкість кісткового метаболізму і визначає швидкість втрат кісткової маси [5]. На нашу думку, доцільно проаналізувати зміни біохімічних маркерів і показників кальцій-фосфорного обміну у процесі формування остеопенічних змін у дітей, хворих на ЮРА, тому що знання патогенетичних механізмів і пов'язаних з ними метаболічних порушень дозволить на більш ранніх стадіях діагностувати ОП.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під спостереженням перебувало 48 дітей, хворих на ЮРА, віком від 7 до 16 років без тяжкої супутньої патології, що могла б спричинити зміни в КТ. Для обстеження дітей використані загальноприйняті в педіатрії методи: анамнестичні, загальноклінічні, в тому числі больовий, суглобовий, запальний індекс за Річчі, об'єм рухів у суглобах для оцінки стану дитини і перебігу ЮРА, а також загальнолабораторні та біохімічні - для оцінки активності запального процесу. Метаболізм сполучної тканини визначали за активністю оксипроліну (В. В. Меншиков, 1987) та румалончутливих антитіл (РмАт) (Е. В. Бененсон і співав., 1992). Концентрацію кальцію, фосфору і активність лужної фосфатази в сироватці крові визначали за допомогою наборів фірми "Lachema" (Чехія). Стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) визначали за допомогою рентгенівського абсорбціометра фірми "Lunar - ДРХ" (ІЗА). Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За даними денситометрії з використанням стандартного відхилення z-критерію, у 16 (33,4%) дітей, хворих ЮРА, МЩКТ була в межах норми, і у 32 (66,6%)

відмічалось її зниження. При цьому остеопенія I ступеня діагностована у 9 (28,2%), остеопенія II ступеня - у 8 (25,0%), III ступеня - 6 (18,7%), ОП - у 9 (28,1%) дітей. При аналізі показників кальцій-фосфорного обміну виявлено, що у переважаючої кількості хворих на ЮРА достовірно реєструється гіпокальціємія. Останнє свідчить про виснаження кальційрегулюючих гормонів, у свою чергу гіпокальціємія створює негативне тло для реалізації порушень кісткового ремоделювання із переважанням резорбтивних процесів над утворенням кістки (табл. 1) [6].

Таблиця 1. Взаємозв'язок між МЩКТ та кальцій-фосфорним обміном

МЩКТ	Ca ммоль/л	P ммоль/л	ЛФ ммоль/л
Без змін	2,54±0,37*	0,94±0,07*	4,6±0,42*
Остеопенія	2,62±0,43*	0,97±0,10*	6,8±0,51*
Остеопороз	1,93±0,03*	0,85±0,16*	10,7±0,20*
Норма	2,19±0,07	0,92±0,04	4,7±0,31

Примітка: \* - різниця між показниками достовірна (p<0,05).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між показниками активності ревматоїдного запалення, гострофазовими показниками і концентрацією кальцію в сироватці крові. Водночас, концентрація кальцію в сироватці крові не корелює із кількістю уражених суглобів і функціональним індексом. Стосовно обміну неорганічного фосфору, то при наростанні симптомів активності запалення, відбувається зниження його концентрації в крові. Зниження концентрації кальцію і неорганічного фосфору з паралельним збільшенням їх секретії з сечею і кореляція цих змін з активністю ревматоїдного запалення свідчить про можливі гормональні впливи на їх гомеостаз і, безперечно, на негативний вплив власне ревматоїдного процесу. Активність лужної фосфатази, як показника остеобластичної активності, суттєво зростає як при остеопенії, так і при остеопорозі, проте значно більше при остеопорозі (майже у 2,3 рази проти норми) (табл. 2).

Таблиця 2. Зв'язок показників метаболізму сполучної тканини і рівня МЩКТ

МЩКТ	Рівень оксипроліну в крові	Румалон-чутливі антитіла
Без змін	24,7±0,32 *	17,53±0,22 *
Остеопенія I	30,0±1,27 *	20,11±0,71*
Остеопенія II	49,7±1,11 *	27,92±1,01*
Остеопенія III	60,91±1,10*	41,31±0,97*
Остеопороз	63,78±1,21 *	50,81±1,03*
Норма	23,6±0,49	16,47±0,30

Примітка: \* - різниця між показниками достовірна (p<0,05).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Поворознюк В. В. Остеопороз в Україні: медико-соціальні проблеми та шляхи їх вирішення // Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування: Матеріали I Укр. наук. - прак. конф. (Київ, грудень 1995 р.). - Київ: Ін-т геронтології АМН України, 1995. - С. 3-6.
2. Головач І. Ю. Деякі механізми формування ревматоїд-асоційованої остеопенії/Український медичний альманах. - 2001, Том 4, № 2. - С. 43-44.
3. Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 1. Резорбция кости // Клиническая

Вільний оксипролін як маркер кісткової резорбції у дітей з нормальною МЩКТ практично не змінювався ((24,7±0,32) ммоль/л), порівняно з дітьми контрольної групи у пацієнтів з остеопатією його рівень достовірно підвищувався. В процесі демінералізації кісток вміст оксипроліну достовірно збільшувався при всіх ступенях остеопенії та ОП порівняно із його вмістом у здорових дітей, а також хворих на ЮРА з нормальною МЩКТ. При цьому у дітей з ОП оксипролін досягав максимальних значень (63,78±1,21), збільшуючись у 2,7 рази проти норми і достовірно відрізнявся від аналогічного показника у хворих з остеопенією I-II ступенів (p<0,05).

Таку ж тенденцію спостерігали з боку РмАт, які є маркером порушення структури остеїнових волокон кістки. Так, їх вміст зростає при всіх ступенях остеопенії, проте максимального значення досягав при ОП (50,81±0,3) проти норми (16,47±0,30) %, що є більше, ніж у три рази. Підвищені рівні оксипроліну і РмАт можуть свідчити про активований обмін сполучної тканини. У той же час кореляцію даних показників із МЩКТ, на нашу думку, можна пояснити тісним зв'язком між механізмами розвитку запального процесу і ОП.

На окрему увагу заслуговують дані, отримані при порівнянні обміну сполучнотканинних структур при суглобовій і вісцеральній формах ЮРА. Вісцеральна форма ЮРА перебігає з ураженням багатьох суглобів і внутрішніх органів з переважно високою активністю запалення, тому слід було очікувати при цій формі глибших змін в обміні сполучнотканинних структур, ніж при суглобовій. Однак, при дослідженні даних показників при двох формах ЮРА, їх рівні незначно відрізняються, що свідчить про дезорганізацію обміну сполучнотканинних структур.

**ВИСНОВКИ.** При ревматоїдному артриті у дітей в патогенезі ОП важливе значення мають порушення кальцій-фосфорного обміну та порушення кісткового метаболізму з дезорганізацією сполучної тканини. Визначення маркерів кісткового метаболізму та деструкції сполучної тканини можуть бути інформативними тестами для ранньої діагностики остеопенії у дітей, хворих на ЮРА. Останнє дає унікальну можливість запобігти прогресуванню порушень мінерального обміну та усунути наявні зрушення в темпах накопичення кісткової маси в дитинстві.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні стану імунітету та процесів перекисного окислення у дітей з ревматоїдним артритом.

лабораторная диагностика, № 1, 1999. С.8 - 15.

4. Поворознюк В. В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // Лаб. діагностика. - 2002. - № 1. - С. 53-61.

5. Клубова А. Ф., Гавриленко Т. И., Дейкун А. И., Апоптоз и остеопороз//Укр. ревматол.журн. -2000. - № 1. - С. 19-22.

6. Головач І. Ю. Моніторинг стану кальцієвого обміну при застосуванні комплексного препарату кальцію і вітаміну Д у хворих на ревматоїдний артрит. // Укр. терапевт. журнал - 2005. - № 2 - С. 60-63.

Отримано 13.01.14