

48. Wilson G.N. Mitochondrial dysfunction contributes to Ehlers-Danlos syndrome and related disorders of connective tissue: a hypothesis // Journal of Biology and Life Science. – 2020. – Vol. 11. №2. – P. 191-200.
49. Yu M., et al. Genome-Wide Association Meta-Analysis Supports Genes Involved in Mitral Valve Development. Circ Genom Precis Med. 2021. 14(3):e003148.

УДК: 616.72 - 002.77: 577.161.2 - 053.2

ОСОБЕННОСТИ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

Ахмедова Д.И.², Касымова И.Б.¹, Ибрагимов А.А.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

² Ташкентский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Системали бошланишли ювенил артритли болаларда D витамини ҳолатини баҳолаш ва унинг касалликнинг клиник кўринишлари билан боғлиқлигини аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Системали бошланишли ювенил артритли (СБЮА) болаларда D витамини ҳолатини баҳолаш учун 383 бемордан 74 нафар бола танлаб олинди: асосий гуруҳ – 44 нафар бола СБЮА билан, таққослаш гуруҳи – 30 нафар бола бўғим шаклидаги ЮА билан. Таъхис ILAR (Edmonton, 2001) критерийлари асосида қўйилди. Барча беморларга клиник, биокимёвий, иммунологик ва инструментал текширувлар ўтказилди. 25(OH)D₃ даражаси ИФА усули билан аниқланди; натижалар стандарт тоифалар бўйича таққин қилинди: етарли (>30 нг/мл), етарли эмас (21-29 нг/мл), танқислик (10-20 нг/мл) ва юқори даражада танқислик (<10 нг/мл).

Натижалар. Системали бошланишли ювенил артритли болаларда 25(OH)D₃ даражаси паст эди: танқислик (<20 нг/мл) 20,5% беморларда, паст даража (20–30 нг/мл) эса 63,6% беморларда аниқланди. 25(OH)D₃ даражасининг ошиши IL-6 даражасининг ўртача камайиши билан боғлиқ эди ($\beta = -0,35$; $p = 0,037$) ва сон бўғини зарарланиш хавфини камайтириш камайтириш тенденцияси ($OR = 0,91$; $p = 0,073$) билан боғлиқ эди, эрталабқи қотиш ва увеитга таъсири статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди.

Хулоса. Тадқиқот давомида системали бошланишли ювенил артритли болаларда D витаминининг паст даражада бўлиши аниқланди. 25(OH)D₃ даражасининг ошиши IL-6 даражасининг ўртача камайиши ва йирик бўғимларнинг зарарланишидан ҳимояланиш тенденцияси билан боғлиқ эди.

Калит сўзлар: системали бошланишли ювенил артрит (СБЮА), витамин D, IL-6, бўғимли ювенил артрит.

SUMMARY

Objective. To assess vitamin D status in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA) and its association with clinical manifestations of the disease.

Materials and methods. To evaluate vitamin D status in children with SoJIA, 74 out of 383 patients were selected: the main group included 44 children with SoJIA, and the comparison group included 30 children with the articular subtype of JIA. The diagnosis was established according to the ILAR criteria (Edmonton, 2001). All patients underwent clinical, biochemical, immunological, and instrumental examinations. Serum 25(OH)D₃ levels were measured using ELISA and interpreted according to standard categories: sufficient (>30 ng/mL), insufficient (21-29 ng/mL), deficient (10–20 ng/mL), and severe deficiency (<10 ng/mL).

Results. Children with SoJIA demonstrated low 25(OH)D₃ levels: deficiency (<20 ng/mL) was observed in 20.5% of patients, and low levels (20-30 ng/mL) in 63.6%. Higher 25(OH)D₃ concentrations were associated with a moderate decrease in IL-6 ($\beta = -0.35$; $p = 0.037$) and a trend toward reduced risk of hip involvement ($OR = 0.91$; $p = 0.073$); the effects on morning stiffness and uveitis were not statistically significant.

Conclusion. The study revealed that low vitamin D levels predominated in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Higher 25(OH)D₃ concentrations were associated with a moderate decrease in IL-6 and a tendency to protect large joints.

Keywords: systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA), vitamin D, IL-6, articular juvenile idiopathic arthritis.

Пациенты с ювенильным артритом с системным началом (ЮАсСН) относятся к системному артриту по классификации ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций) 2001 года. ЮАсСН характеризуется преобладанием системного воспаления и внесуставных признаков: ежедневной лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и серозитом [11].

Витамин D важен для регуляции здоровья костей и гомеостаза кальция: его дефицит может вызывать остеопению у взрослых и рахит у детей [2,5]. Кроме эндокринной роли, витамин D обладает иммуномодулирующим действием: усиливает активность моноцитов и макрофагов, подавляет провоспалительные цитокины Т-лимфоцитов [88-90]. Дефицит витамина D связывают с аутоиммунными заболеваниями, включая воспалительные заболевания кишечника, диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системный склероз и СКВ [1,3,7,8,10,12,18,19].

Рецепторы витамина D (VDR) обнаружены на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах, что объясняет его регуляторное влияние на иммунные клетки и потенциальную пользу добавок при аутоиммунных заболеваниях [1,3,18]. Данные свидетельствуют о связи активности ЮА с пониженным уровнем 25[ОН]D в сыворотке; снижение витамина D коррелирует с увеитом и длительностью заболевания [4,15,16]. Коррекция дефицита витамина D может иметь положительный эффект при ЮА [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить статус витамина D у детей с ювенильным артритом с системным началом и его связь с клиническими проявлениями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью оценки статуса витамина D у детей с

ЮАсСН и его связи с клиническими проявлениями заболевания из 383 больных ЮА были отобраны 74 ребенка, распределённые на основную группу (44 ребенка с ЮАсСН) и группу сравнения (30 детей с суставным вариантом ЮА). Все дети получали лечение в кардиоревматологическом отделении РСНПМЦ педиатрии, диагноз выставлялся по критериям ILAR (Edmonton, 2001), а обследование включало общеклинические, биохимические, иммунологические и инструментальные методы. Возраст пациентов составил $9,55 \pm 3,77$ лет, медиана – 9 лет (IQR 6–13), половой состав: в основной группе мальчики – 54,5%, девочки – 45%; в группе сравнения – 43,3% и 56,7% соответственно.

Содержание 25(ОН)D₃ определяли методом ИФА; интерпретация уровней проводилась по стандартным категориям: достаточный (>30 нг/мл), недостаточный (21-29 нг/мл), дефицит (10-20 нг/мл), выраженный дефицит (<10 нг/мл) витамина D. Статистическая обработка выполнялась с использованием R (v.2025.05.1), StatPlus (v8.0.3) и Excel; количественные показатели описывались медианой с IQR и сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни, категориальные – χ^2 или точным критерием Фишера, взаимосвязь количественных переменных оценивали корреляцией Спирмена, а влияние факторов – линейной и логистической регрессией; $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с ЮАсСН уровень 25(ОН)D₃ был ниже, чем у пациентов с суставным вариантом ЮА: медиана составила 17,0 нг/мл (IQR: 13,3–24,2), среднее – $20,6 \pm 11,1$ нг/мл; в группе суставного варианта медиана – 19,0 нг/мл, среднее – $18,1 \pm 4,2$ нг/мл ($p=0,17$) (рис. 1).

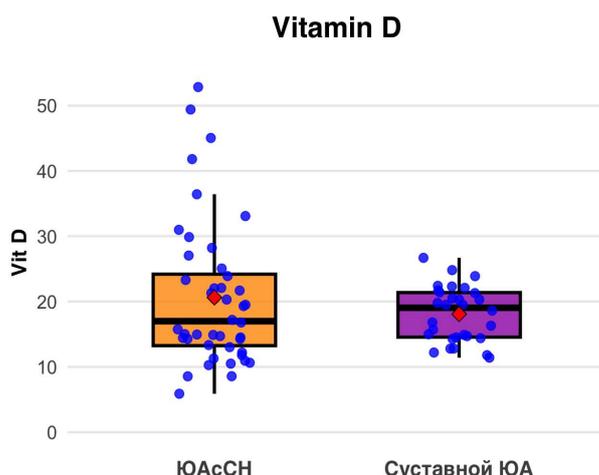


Рис. 1. Уровень витамина D у детей с ЮАсСН и суставным ЮА.

У пациентов с ювенильным артритом с системным началом (ЮАсСН) дефицит витамина D (<20 нг/мл) выявлен у 20,5%, недостаточный уровень (20–30 нг/мл) – у 63,6%, нормальный уровень (30–50

нг/мл) – у 13,6%, и потенциально токсический уровень (>50 нг/мл) – у 2,3% обследованных. В группе с суставным ЮА преобладали низкие уровни витамина D (93,3%), дефицит отмечен у 6,7%, нормальные и

токсичные значения не выявлены (рис.2).

У пациентов с ЮАсСН среди девочек преобладал низкий уровень витамина D (55%), дефицит отмечался у 35%, нормальный и токсичный уровни – по 5% каждый (рис.3). Среди мальчиков низкий уровень наблюдался у 70,8%, дефицит – у 8,3%, нормальный – у 20,8%, токсичных значений не выявлено. В группе с суставным ЮА у девочек низкий уровень зафиксирован у 94,1%, дефицит – у 5,9%; у мальчиков показатели составили 92,3%

и 7,7% соответственно. Нормальные и токсичные уровни в этой группе не встречались (рис.3.).

Для оценки влияния статуса витамина D на воспалительных маркёров был выполнен регрессионный анализ. Регрессионный анализ выявил отрицательную зависимость между уровнем витамина D и IL-6 ($\beta = -0,35$; $p = 0,037$; $R^2 = 0,075$), тогда как для остальных маркёров воспаления статистически значимых связей не было ($p > 0,15$) (рис. 4).

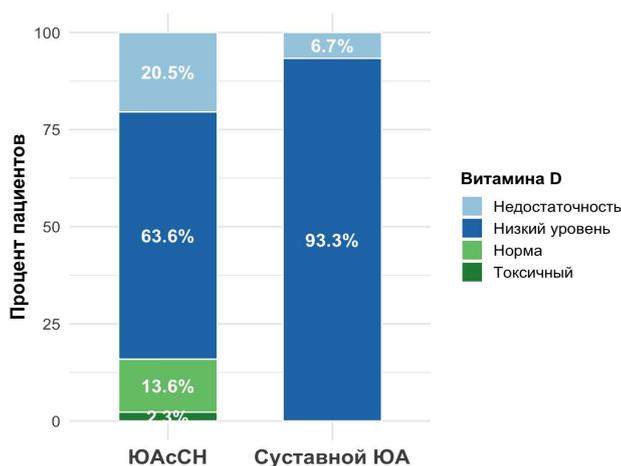


Рис. 2. Уровни витамина D у детей с ЮАсСН и суставным ЮА, %.

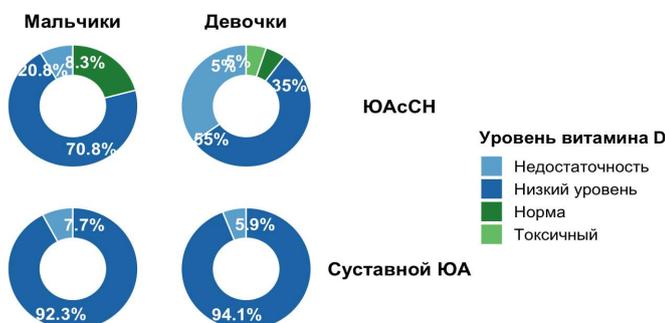


Рис. 3. Уровень витамина D у детей с ЮАсСН и суставным ЮА в зависимости от пола детей.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при повышении уровня витамина D наблюдается снижение концентрации IL-6. Несмотря на то, что величина коэффициента детерминации ($R^2 = 0,075$) указывает на умеренную долю объясняемой вариации, выявленная обратная зависимость может отражать потенциальную противовоспалительную роль витамина D в регуляции уровней IL-6.

Логистическая регрессия продемонстрировала тенденцию к снижению вероятности поражения тазобедренного сустава при более высоком уровне витамина D ($OR = 0,91$; $p = 0,073$), влияние на утреннюю скованность и уевит статистически незначимо

(рис. 5).

Таким образом, низкий уровень витамина D преобладал у детей с ЮАсСН, а его повышение ассоциировалось с умеренным снижением IL-6 и возможной защитой крупных суставов.

В нашем исследовании уровень витамина D у детей с ЮАсСН оказался значительно ниже, чем у пациентов с суставным вариантом заболевания, что согласуется с данными других авторов. Так, исследование Nofal et al. (2025) показало, что уровень витамина D был ниже у пациентов с активной формой заболевания и у тех, кто получал метотрексат [11].

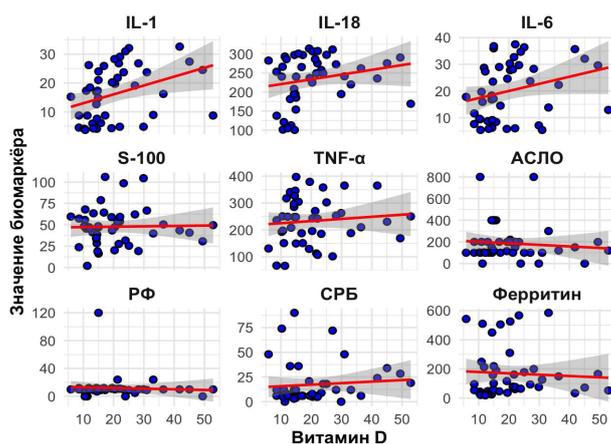


Рис. 4. Линейная регрессия между уровнем витамина D и биомаркерами воспаления у пациентов с ЮАсСН.

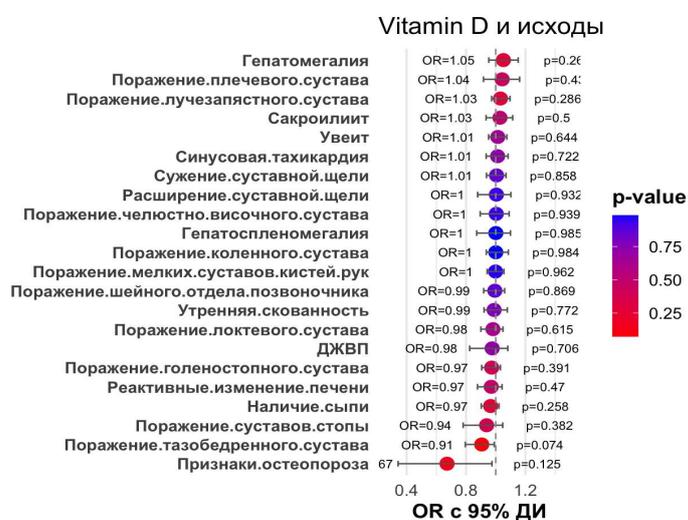


Рис. 5. Forest plot: влияние уровня витамина D на вероятность развития клинических исходов у пациентов с ЮАсСН (OR с 95% ДИ и p-значения).

Наши данные подтверждают существующие представления о том, что дефицит витамина D является распространённым явлением среди детей с ЮАсСН. Однако его роль в патогенезе заболевания и связь с клиническими проявлениями требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования было установлено, что у детей с ювенильным артритом с системным началом преобладали низкие уровни витамина D, при этом дефицит и недостаток 25(OH)D₃ выявлен у значительной части пациентов. Также было установлено, что повышение уровня витамина D ассоциировалось с умеренным снижением IL-6 и тенденцией к защите крупных суставов, что подчеркивает необходимость мониторинга и коррекции его статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ao T., Kikuta J., Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases // *Biomolecules*. 2021; 11:1624. doi: 10.3390/biom11111624.

2. Bikle D.D. Vitamin D and bone // *Curr. Osteoporos Rep.* 2012; 10:151–159. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z.
3. Bishop E., Ismailova A., Dimeloe S.K., Hewison M., White J.H. Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory//*JBMR Plus*. 2020;5:e10405. doi: 10.1002/jbm4.10405.
4. Bouaddi I., Rostom S., El Badri D., Hassani A., Chkirate B., Abouqal R., Amine B., Hajjaj-Hassouni N. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis//*BMC Musculoskelet. Disord.* 2014; 15:115. doi: 10.1186/1471-2474-15-115.
5. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C.F., Lazaretti-Castro M., Giustina A., et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions // *Endocr. Rev.* 2019; 40:1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
6. Calton E.K., Keane K.N., Newsholme P., Soares M.J. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: A systematic review of immune cell studies. //

- PLoS ONE. 2015;10: e 0141770. doi: 10.1371/journal.pone.0141770.
7. Del Pinto R., Pietropaoli D., Chandar A.K., Ferri C., Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21:2708–2717. doi: 10.1097/MIB.0000000000000546.
 8. Duan S., Lv Z., Fan X., Wang L., Han F., Wang H., Bi S. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Lett.* 2014; 570:108–113. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.021.
 9. Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C. Vitamin D and inflammation // *Jt. Bone Spine.* 2010; 77:552–557. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018.
 10. Islam M.A., Khandker S.S., Alam S.S., Kotyla P., Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis // *Autoimmun. Rev.* 2019; 18:102392. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102392.
 11. Maciej K., Stawicki, Paweł Abramowicz, Adrian Góralczyk, Justyna Młyńczyk, Anna Kondratiuk, Jerzy Konstantynowicz. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients Treated for Juvenile Idiopathic Arthritis and Potential Role of Methotrexate: A Preliminary Study // *Nutrients.* 2022 Apr 14;14(8):1645. doi: 10.3390/nu14081645.
 12. Maillhot G., White J.H. Vitamin D and immunity in infants and children // *Nutrients.* 2020; 12:1233. doi: 10.3390/nu12051233.
 13. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001 // *J Rheumatol.* 2004; 31:390–392.
 14. Skrobot A., Demkow U., Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: A review // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1108:13–23. doi: 10.1007/5584_2018_246.
 15. Sengler C., Zink J., Klotsche J., Niewerth M., Liedmann I., Horneff G., Kessel C., Ganser G., Thon A., Haas J.P., 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; 20:276. doi: 10.1186/s13075-018-1765-y.
 16. Sumi S.K., Rahman S.A., Islam M.I., Islam M.M., Talukder M.K. Vitamin D profile in juvenile idiopathic arthritis patients in a tertiary care hospital in Bangladesh // *Mymensingh Med. J.* 2020; 29:311–316.
 17. Wu C.Y., Yang H.Y., Luo S.F., Huang J.L., Lai J.H. Vitamin D Supplementation in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients* // 2022 Apr 7;14(8):1538. doi: 10.3390/nu14081538.
 18. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Dis. Child.* 2008; 93:512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579.95
 19. Zou J., Thornton C., Chambers E.S., Rosser E.C., Ciurtin C. Exploring the evidence for an immunomodulatory role of vitamin D in juvenile and adult rheumatic disease // *Front. Immunol.* 2020; 11:616483. doi: 10.3389/fimmu.2020.616483.
-