



Хаджинова Ю.В.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

## Сучасний погляд на роль вітаміну D при ювенільних артритах у дітей (огляд літератури)

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(4):278-283. doi: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174043

**Резюме.** Артрит є одним із найпоширеніших хронічних ревматичних захворювань у дітей. Термін «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА) застосовується для позначення групи захворювань, які поєднують хронічні артрити невідомої причини, що беруть свій початок у віці до 16 років. Етіологія ЮІА залишається невизначеною, патогенез є багатофакторним. Одним із факторів ризику розвитку цього захворювання вважається недостатній рівень вітаміну D у сироватці крові. Вітамін D (кальциферол) здатний пригнічувати імунну відповідь, а його низька концентрація у сироватці крові пов'язується зі збільшенням синтезу протизапальних медіаторів та, відповідно, активності автоімунних захворювань. У нашій статті наведено аналіз опублікованих у доступній літературі джерел щодо значення вітаміну D (кальциферолу) у розвитку ювенільного артрити, його дебюті, клінічній маніфестації та особливостях перебігу захворювання. Метою аналізу літературних джерел були узагальнення та інтерпретація даних щодо сучасного погляду на статус вітаміну D у дітей з ЮІА, а саме: визначення ймовірного взаємозв'язку між статусом вітаміну D та ініціацією розвитку ЮІА, встановлення ймовірного впливу рівня забезпеченості вітаміном D на показники активності патологічного процесу та перебіг ЮІА. Більшістю авторів було доведено наявність дефіциту або недостатності рівня 25(OH)D у дітей, хворих на ювенільні артрити. При цьому залишаються суперечливими дані про роль зниженого рівня вітаміну D в ініціації розвитку ЮІА, активації запального процесу та у подальшому прогнозі захворювання. Також зберігається актуальність питання про додатковий прийом препаратів вітаміну D, тривалість курсів та визначення відповідних доз. Для пошуку джерел літератури вивчалися бази даних Medline (з використанням Ovid), Embase (з використанням Ovid), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINHAL), Web of Science та Scopus.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит; ювенільний ревматоїдний артрит; ювенільні хронічні артрити; статус вітаміну D; огляд

### Вступ

Артрит є одним із найпоширеніших хронічних ревматичних захворювань у дітей. Термін «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА) застосовується для позначення групи захворювань, які поєднують хронічні артрити невідомої причини, що беруть свій початок у віці до 16 років. Етіологія ЮІА залишається невизначеною, патогенез є багатофакторним. Одним із факторів ризику розвитку цього захворювання вважається недостатній рівень вітаміну D у сироватці крові. У зв'язку

з цим останніми роками широко обговорюються дані про роль вітаміну D як імунного та запального медіатора, що бере участь у патогенезі низки автоімунних захворювань (розсіяний склероз, діабет 1-го типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хвороба Крона), зокрема хронічного артрити, як у дорослих [1–3], так і у дітей [4–6]. У наш час доведено, що вітамін D є необхідним для активації та реагування клітин, що беруть участь у вроджених та адаптивних імунних реакціях, таких як макрофаги, дендритні клітини, Т- та

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Хаджинова Юлія Володимирівна, відділ кардіоревматології, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», пр. Ювілейний, 52а, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: yulcha2681@gmail.com; контактний тел.: +38(097)9959427.

For correspondence: Yuliia Khadzhyanova, Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Ubileyniy av., 52a, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: yulcha2681@gmail.com; phone: +38(097)9959427.

Full list of author information is available at the end of the article.

В-лімфоцити [7–9, 59, 60]. Кальциферол здатний пригнічувати імунну відповідь [6], а його низька концентрація у сироватці крові пов'язується зі збільшенням синтезу протизапальних медіаторів та, відповідно, активності автоімунних захворювань [6, 12].

Публікації про зв'язок між вітаміном D та маніфестацією ювенільних артритів базуються на дослідженнях, що мають різні методологічні підходи та походять із різних географічних регіонів, що ускладнює остаточне розуміння місця вітаміну D у розвитку ЮІА, його потенційної ролі у прогнозі перебігу хвороби та можливостей оптимізації її наслідків шляхом корекції дефіциту вітаміну D у дітей з ЮІА.

**Метою** аналізу літературних джерел було узагальнення та інтерпретація даних щодо сучасного погляду на статус вітаміну D у дітей з ЮІА. Вирішувались такі дослідницькі питання: 1) визначення ймовірного взаємозв'язку між статусом вітаміну D та ініціацією розвитку ЮІА; 2) встановлення ймовірного впливу рівня забезпеченості вітаміном D на показники активності патологічного процесу та перебіг ЮІА.

Слід зауважити, що в клінічній практиці дитячих ревматологів до 1997 року використовувались дві системи класифікації ювенільних артритів. По-перше, застосовувались критерії діагнозу та класифікації Американського коледжу ревматологів (ACR) [10], що розглядає хронічний артрит дитинства як ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), по-друге — класифікація Європейської ліги боротьби проти ревматизму (EULAR), що використовувала термін «ювенільний хронічний артрит» (ЮХА) [11]. Відмінності між двома системами класифікації перешкоджали обміну та порівнянню даних великих когорт хворих [13], тому в 2001 році була прийнята класифікація Міжнародної ліги боротьби проти ревматизму (ILAR), яка запропонувала узагальнюючий діагноз ЮІА. На сучасному етапі ЮІА класифікується за сімома варіантами на основі критеріїв включення та виключення відповідно до клінічних проявів артриту, наявних протягом перших шести місяців. Серед них виділено категорію, яка включає тих, хто не входить до жодного варіанта або відповідає критеріям більше ніж одного з них. З огляду на зазначене до аналізу включались дані про дослідження вітаміну D за всіх форм ювенільних артритів у дітей.

До аналізу, що подається, були включені так джерела: 1) дослідження, що проводились у дітей; 2) дослідження, що мають повідомлення про рівень концентрації метаболітів вітаміну D, а саме 25-дигідро-холекальциферолу (25(OH)D); 3) дослідження, що проводились у хворих на ЮХА, ЮРА або ЮІА. Не брали до уваги: 1) дослідження, що стосуються тварин; 2) дані про вагітних або жінок, які годують груддю; 3) дослідження, де не повідомлялось про рівень концентрації 25(OH)D. З усіх відповідних джерел для аналізу було відібрано таку інформацію: система класифікації ювенільних артритів (ЮХА, ЮРА, ЮІА); обсяг вибірки і, якщо застосовано, розмір контрольної групи; дані відповідно до статі та віку пацієнтів (одномоментно або лонгітудинально), концентрація 25(OH)D у крові. Не

було знайдено даних щодо статусу вітаміну D залежно від сезону року, такі закономірності не досліджувались у жодному зі знайдених джерел.

Визначення статусу вітаміну D проводилось за системою СІ в нмоль/л. Концентрація вітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові нижче 49,9 нмоль/л вважалась дефіцитом, на рівні 50,0–74,9 нмоль/л — недостатністю, 75,0–124,9 нмоль/л — оптимальним рівнем, понад 125 нмоль/л — підвищеними показниками (що також може розглядатись як ризик розвитку несприятливих ефектів вітаміну D) [14].

У 2011 році Світове ендокринологічне товариство (The Endocrine Society) опублікувало рекомендації з клінічної практики для пацієнтів, які страждають на дефіцит вітаміну D [15]. Було запропоновано пацієнтам із груп ризику, зокрема: дорослим та дітям з ожирінням, хворим, які приймають протисудомні та протимікотичні препарати, глюкокортикостероїди, а також медикаментозні засоби, що застосовуються при терапії синдрому набутого імунodefіциту, збільшувати дозу вітаміну D якнайменше в два-три рази, ніж її вікова потреба [15]. Оптимальна концентрація 25(OH)D у крові, яка запропонована ендокринологами, становить 75 нмоль/л. Для досягнення такого рівня рекомендується вводити 400–1000 МО дітям віком від 0 до 12 місяців, 600–1000 МО на день — від 1 до 8 років, а 1500–2000 МО — для дітей віком від 9 до 18 років [15]. Ці рекомендації, однак, не мають уніфікованого характеру і не є специфічними для дітей із хронічними артритами. Тому досі залишаються невизначеними питання щодо додаткового призначення вітаміну D цій категорії хворих.

## Результати та обговорення

Критеріям включення до нашого аналізу відповідали тридцять вісім досліджень, що стали предметом цього огляду. Обговорюючи значення вітаміну D (кальциферолу) при ювенільних артритах у дітей, більшість дослідників віддавали увагу переважно ролі вітаміну D у розвитку даного захворювання та враженості активності патологічного процесу, при цьому враховували вимоги щодо нормальних показників рівня вітаміну D (а саме його метаболіту 25(OH)D) у сироватці крові для місцевої популяції.

Характеристика рівня 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів з ЮІА надана у більшості повідомлень (двадцять одне джерело, що становить 55,3 % від усіх знайдених публікацій) [16–35], у пацієнтів з ЮРА — у восьми джерелах, а саме 21,1 % [36–43] та у дітей, хворих на ЮХА, — у п'яти випадках, або 13,2 % [44–48]. Крім того, було знайдено чотири повідомлення, до яких входили пацієнти з ювенільними артритами без уточнення варіанта захворювання та хворі, які страждають на інші ревматичні захворювання [49–52].

Шість із тридцяти восьми досліджень (15,8 %) повідомляли про середню концентрацію 25(OH)D у дітей даної групи, що перевищувала 75 нмоль/л, тобто була в межах нормальних (оптимальних) значень [23, 37, 39, 40, 48, 49]; сімнадцять (44,7 %) доповідали про наявність рівня, який вважався недостатністю вітамі-

ну D, коли середній рівень у сироватці крові 25(OH)D був в інтервалі від 50 до 75 нмоль/л [17, 18, 20, 22, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 41–43, 50, 57] та п'ятнадцять (39,5 %) зазначали про наявність середніх показників 25(OH)D нижче 50 нмоль/л [16, 19, 21, 24, 26, 27, 30, 33, 36, 38, 44–46, 52, 58], що розглядалося як дефіцитний стан. Тільки у 26,3 % досліджень наводився широкий діапазон статистичних даних, включаючи середні та медіанні значення; результати щодо концентрації вітаміну D у контрольних групах містили усього 14 досліджень (36,8 %). Порівняння показників вітаміну D у контрольних групах і групах дітей з ЮІА свідчило про перевищення рівня вітаміну D у перших, ніж у других (9 досліджень) [16–18, 26, 36, 38, 44, 50], окремі (3 повідомлення) мали статистичну схожість даних [20, 34, 58], два — про більш низькі середні значення 25(OH)D у контрольній групі, ніж у дітей з ювенільними артритиками [42, 43]. Разом з тим переважна більшість дослідників (32 із 38 наданих повідомлень, або 84,2 %) визначила, що середні рівні 25(OH)D у дітей з ювенільним артритом були нижчими за оптимальну (нормальну) концентрацію 75 нмоль/л [15].

При аналізі даних щодо взаємозв'язків рівня вітаміну D та показників активності захворювання не було знайдено вірогідних відмінностей показників запалення при різних концентраціях вітаміну D, у тому числі С-реактивного протеїну та швидкості осідання еритроцитів. У розглянутих дослідженнях використовувались також різноманітні комбіновані системи для оцінки активності та характеру перебігу захворювання, включаючи анкету детермінаційної оцінки здоров'я (СНАQ), системи оцінки активності ЮІА за критеріями JADAS-27 та Pediatric-30 Американського коледжу ревматології (ACR-30) [54–56]. Отримані дані з використанням цих систем також не виявили однозначної закономірності.

Серед п'ятнадцяти досліджень (39,5 %), що були присвячені вивченню зв'язку між статусом вітаміном D та активністю ювенільних артритів, лише сім (18,4 %) довели, що пацієнти з великими рівнями активності захворювання або ті, в кого були підвищені запальні біомаркери, мали знижену концентрацію 25(OH)D порівняно з пацієнтами, які перебували у стані ремісії або мали низьку активність патологічного процесу [18, 22, 25, 27, 30, 36, 45]. В одному з досліджень були наведені протилежні результати, які свідчили, що на тлі активного захворювання спостерігались вищі концентрації вітаміну D у сироватці крові, ніж у дітей із неактивним станом ЮІА [29]. Інші джерела (18,5 %), що не повідомляли про вірогідний зв'язок між 25(OH)D та підвищеною активністю захворювання [16, 17, 20, 28, 31, 37, 52], свідчили про наявність такої залежності в одновимірному, але не в багатоваріантному аналізі [28]. За винятком одного дослідження, що було проведено в Туреччині [16], всі європейські вчені повідомили про зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові та активністю ювенільних артритів.

Серед джерел, що були проаналізовані, низка літературних даних стосується довгострокових досліджень, які мали на меті уточнення взаємозв'язку рівня вітамі-

ну D при збільшенні тривалості захворювання, його зміни на тлі рецидивів та залежності від частоти загострень. Така асоціація спостерігалась у дослідженні, яке включало 152 пацієнтів з ювенільними артритиками, де було доведено значне зниження рівня 25(OH)D на тлі хвороби порівняно з групою контролю (що включало 188 дітей, схожих за віком та статтю) [18]. Зі зниженням статусу вітаміну D були пов'язані активність захворювання та частота рецидивів проти пацієнтів, які не мали активного перебігу захворювання або його частих спалахів. Автори піднімають питання про доцільність призначення більш високих доз вітаміну D пацієнтам з ювенільними артритиками, які мали більш тяжкий перебіг захворювання.

Аналіз відібраних джерел показав, що зв'язок між вітаміном D та рівнем активності автоімунного захворювання є переважно кореляційним, а не причинно-наслідковим [53]. Для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між рівнем вітаміну D у сироватці крові та активністю захворювання необхідні довгострокові рандомізовані дослідження, які б урахували додаткові фактори, що можуть впливати на рівень 25(OH)D у сироватці крові, такі як сезони року, географічна широта проживання хворих, особливості харчових звичок і традицій або додатковий прийом препаратів вітаміну D.

У зазначених дослідженнях має місце обмеженість порівняльних даних, що не дає можливості зробити відповідні висновки про значущість рівня вітаміну D у прогнозі перебігу ювенільних артритів через брак даних у більшості переглянутих статей щодо сезону виміру вітаміну D у крові, а також клінічного варіанта хвороби. За винятком одного повідомлення, в усіх дослідженнях немає відомостей щодо терапії, яка була призначена пацієнтам, що ускладнює інтерпретацію даних щодо залежності рівня вітаміну D та активності захворювання, частоти рецидивів. У поданих джерелах не вдалося встановити наявності вірогідного зв'язку між статусом вітаміну D та етнічною приналежністю, генами рецептора вітаміну D або іншими генами, які впливають на його рівень у крові.

## Висновки

Отримані під час аналізу літератури дані однозначно свідчать про наявність зниження рівня 25(OH)D у більшості дітей, хворих на ЮІА. Разом з тим є суперечливим питання щодо ролі зниженого рівня вітаміну D в активації запального процесу. Також залишається остаточно не висвітленим значущість дефіциту вітаміну D у дебюті ЮІА та його подальшому розвитку. Актуальність зберігає й питання щодо додаткового прийому вітаміну D, його тривалості та доз з урахуванням сезону року.

Отже, незважаючи на чисельність і різноманітність наукових публікацій, присвячених вивченню ролі вітаміну D у перебігу ювенільних артритів, однозначних закономірностей не висвітлено. Це потребує подальшого вивчення статусу вітаміну D у хворих на ревматичні захворювання, зокрема при ювенільних артритиках, у тому числі на тлі прийому як базисних проти-



запальних засобів, так і додаткової дозації вітаміну D таким пацієнтам.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Abreu-Delgado Y, Isidro RA, Torres EA, et al. Serum vitamin D and colonic vitamin D receptor in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Apr 7;22(13):3581-91. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3581.
2. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):153-162.
3. Haijaj-Hassouni N, Mawani N, Allali F, Rkain H, et al. Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: "The COMORA Study". *Int J Rheumatol.* 2017;2017:5491676. doi: 10.1155/2017/5491676.
4. Von Scheven E, Burnham JM. Vitamin D supplementation in the pediatric rheumatology clinic. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Apr;13(2):110-6. doi: 10.1007/s11926-010-0161-7.
5. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Oct;45(2):256-66. doi: 10.1007/s12016-012-8342-y.
6. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec;11(2):84-7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.003.
7. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):365-79, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
8. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008 Aug;4(8):404-12. doi: 10.1038/ncprheum0855.
9. Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):381-400, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.016.
10. Brewer EJ, Bass J, Baum J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American rheumatism section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* 1977 Mar;20(2 Suppl):195-9.
11. Wood P. Special meeting on nomenclature and classification of arthritis in children In: *The care of reumathic children.* Basel: EULAR Publishers; 1978. 47-50 pp.
12. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Aug;10(4):482-96. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
13. Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2006 Apr;5(4):279-98. doi: 10.1016/j.autrev.2005.09.011.
14. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington: National Academies Press; 2011. doi: 10.17226/13050.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
16. Dağdeviren-çakar A, Arvas A, Barut K, Gür E, Kasapçopur Ö. Serum vitamin D levels during activation and remission periods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr.* 2016;58(2):125-131. doi: 10.24953/turkjped.2016.02.001.
17. De Sousa Studart SA, Leite AC, Marinho AL, et al. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol Int.* 2015 Oct;35(10):1717-23. doi: 10.1007/s00296-015-3287-0.
18. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Sep;41(9):1884-92. doi: 10.3899/jrheum.131421.
19. Szymańska-Kaluża J, Biernacka-Zielińska M, Stańczyk J, Smolewska E. Vitamin D level in children with juvenile idiopathic arthritis and its correlation with clinical picture of the disease. *Reumatologia.* 2013;51(1):271-6. doi: 10.5114/reum.2013.37250.
20. Munekata RV, Terreri MTRA, Peracchi OAB, Len C. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Jan;46(1):98-102. doi: 10.1590/1414-431X20122477.
21. Lien G, Selvaag AM, Flato B, et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):833-40. doi: 10.1002/art.20963.
22. Tang X, Mingyue L. Association between vitamin D concentrations with disease activity and bone mineral density of juvenile idiopathic arthritis patients. In: *Abstracts of the 18th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR), 26-29 September 2016, Shanghai, China.* *Int J Rheum Dis.* 2016 Sep;19 Suppl 2:3-293. doi: 10.1111/1756-185X.12961.
23. Alhomidah D, Alsagheir A, Al-Mayouf SM. Coexistence of endocrinopathies in children with rheumatic diseases. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2016;3:119-122. doi: 10.1016/j.ijpam.2016.04.002.
24. Goralczyk A, Konstantynowicz J, Abramowicz P, Dobrenko E, Babinska-Malec E. Deficits of vitamin D are strongly associated with methotrexate treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. In: *International conference on childrens bone health.* 2015, June 27-30; Salzburg, Austria. Salzburg; 2015. 113 p.
25. Peixoto D, Teixeira F, Lucas R, Costa J, Costa L. Vitamin D status in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;71(Suppl 3):702.
26. Dey S, Jahan A, Yadav TP, Bhagwani DK, Sachdev N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2014 Feb;81(2):126-32. doi: 10.1007/s12098-013-1037-4.
27. Çomak E, Doğan ÇS, Uslu-gökçeoğlu A, et al. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr.* 2014 Nov-Dec;56(6):626-31.
28. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, et al. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Apr 1;15:115. doi: 10.1186/1471-2474-15-115.
29. Miettinen ME, Kinnunen L, Harjutsalo V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D in juvenile idiopathic arthritis patients in Finland-letters to the editors. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Nov-Dec;31(6):988.
30. Nisar M, Cookson P, Masood F, Sansome A, Ostor A. AB0693 Is there a link between vitamin d and juvenile idiopathic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2013;(72):A999-A1000. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.3015L.
31. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol Int.* 2012 Dec;32(12):3923-9. doi: 10.1007/s00296-011-2287-y.
32. Markula-patjas KP, Valta HL, Kerttula LI, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2012 Feb;39(2):365-73. doi: 10.3899/jrheum.110305.
33. Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Apr;34(4):831-6.
34. Rosiles VH, Salazar CD, Velazquez RM, Ruiz RR. Determination of 25(OH)D serum levels in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015 Mar - Apr;72(2):99-105. doi: 10.1016/j.bmhimx. (in Spanish).
35. Siamopolou A, Challa A, Kapoglou P, Cholevas V, Mavridis AK, Lapatsanis PD. Effects of intranasal salmon calcitonin in juvenile idiopathic arthritis: an observational study. *Calcif Tissue Int.* 2001 Jul;69(1):25-30. doi: 10.1007/s00223-001-0008-3.
36. Bianchi ML, Bardare M, Caraceni MP, et al. Bone metabolism in juvenile rheumatoid arthritis. *Bone Miner.* 1990 May;9(2):153-62. doi: 10.1016/0169-6009(90)90081-P.
37. Reed AM, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1993 May;122(5 Pt 1):693-6. doi: 10.1016/S0022-3476(06)80006-5.

38. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 May;39(5):746-57. doi: 10.1002/art.1780390506.
39. Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, Sierra RI, Wilmott RW, Campaigne BN. Non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;(40)11:1967-1975. doi: 10.1002/art.1780401108.
40. Stark LJ, Davis AM, Janicke DM, et al. A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 2006 Apr;148(4):501-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.043.
41. Reed A, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. 25-Hydroxyvitamin D therapy in children with active juvenile rheumatoid arthritis: short-term effects on serum osteocalcin levels and bone mineral density. *J Pediatr.* 1991 Oct;119(4):657-60. doi: 10.1016/S0022-3476(05)82424-2.
42. Hillman L, Cassidy JT, Johnson L, Lee D, Allen SH. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1994 Jun;124(6):910-6. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83179-8.
43. Falcini F, Ermini M, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest.* 1998 Jan;21(1):31-6. doi: 10.1007/BF03347283.
44. Rooney M, Davies UM, Reeve J, Preece M, Ansell BM, Woo PM. Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Apr;27(4):1073-81.
45. Tzoufi M, Siamopoulou-Mavridou A, Challa A, Lapatsanis PD. Changes of mineral metabolism in juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Mar;394:52-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13215.x.
46. Elsasser U, Wilkins B, Hesp R, Thurnham DI, Reeve J, Ansell BM. Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child.* 1982 May;57(5):377-80. doi: 10.1136/adc.57.5.377.
47. Johansson U, Portinsson S, Akesson A, Svantesson H, Ockerman PA, Akesson B. Nutritional status in girls with juvenile arthritis. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1986 Jan;40(1):57-67.
48. Reeve J, Loftus J, Hesp R, Ansell BM, Wright DJ, Woo PM. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *J Rheumatol.* 1993 Jul;20(7):1189-95.
49. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3255-63. doi: 10.1002/art.23809.
50. Warady BD, Lindsley CB, Robinson FG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. *J Rheumatol.* 1994 Mar;21(3):530-5.
51. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics.* 2012 Sep;130(3):429-36. doi: 10.1542/peds.2011-3059.
52. Reed A, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr.* 1990 Apr;116(4):574-80. doi: 10.1016/S0022-3476(05)81605-1.
53. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriola B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007 Nov;7(1):59-64. doi: 10.1016/j.autrev.2007.07.001.
54. Ringold S, Wallace CA. Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Sep;19(5):471-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32825a6a68.
55. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1551-63. doi: 10.1002/acr.22087.
56. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2017 Jan 20;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
57. McNally JD, Matheson LA, Rosenberg AM. Epidemiologic considerations in unexplained pediatric arthralgia: the role of season, school, and stress. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):427-33. doi: 10.3899/jrheum.080358.
58. Wang Y, Lu MP, Teng LP, et al. Association of vitamin D concentrations with juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Ze Zhi.* 2015 Apr;17(4):375-8.
59. Kvasnina LV. Immunomodulatory properties of vitamin D in children. *Zdorov'e rebenka.* 2013;(50):134-138. doi: 10.22141/2224-0551.7.50.2013.84919. (in Russian).
60. Kvasnina LV. Vitamin D in different periods of childhood: what we know, what we need to remember and what we have forgotten. *Zdorov'ja Ukrainy. Pediatryja.* 2017;(43):29-31. (in Russian).

Отримано 19.04.2019 ■

**Information about author**

Yuliia Khadzhynova, Department of Cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: yulcha2681@gmail.com; phone: +38(097)9959427; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2971>

Хаджинова Ю.В.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина  
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

### Современный взгляд на роль витамина D при ювенильных артритах у детей (обзор литературы)

**Резюме.** Артрит является одним из самых распространенных хронических ревматических заболеваний у детей. Термин «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) применяется для обозначения группы заболеваний, включающих хронические артриты, возникающие по неизвестной причине и берущие свое начало в возрасте до 16 лет. Этиология ЮИА остается неопределенной, а патогенез признан многофакторным. Одним из факторов риска развития данного заболевания считается недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови. Витамин D (кальциферол) способен угнетать иммунный ответ, а его низкую концентрация в сыворотке крови связывают с увеличением синтеза противовоспалительных медиаторов и, соответственно, активностью

аутоиммунных заболеваний. В нашей статье приведен анализ опубликованных в доступной литературе данных о значении витамина D в развитии ювенильного артрита, его дебюте и клинической манифестации. Целью анализа литературных данных было обобщение и интерпретация данных о современной точке зрения на статус витамина D у детей с ЮИА, а именно: определение вероятной взаимосвязи между статусом витамина D и инициацией развития ЮИА, возможного влияния обеспеченности витамином D на показатели активности патологического процесса и течение ЮИА. Большинство авторов доказано наличие сниженного уровня 25(OH)D у детей, больных ювенильными артритами. При этом остаются спорными данные о роли пониженного уровня витамина

D в инициации развития ЮИА, активации воспалительного процесса, дальнейшем прогнозе заболевания. Актуальность сохраняет и вопрос о дополнительном приеме витамина D, его продолжительности и дозировке. Для поиска литературы изучались базы данных Medline (при использовании Ovid),

Embase (при использовании Ovid), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINHAL), Web of Science и Scopus. **Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; ювенильный ревматоидный артрит; ювенильные хронические артриты; статус витамина D; обзор

*Y.V. Khadzhyanova*

*Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

*V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*

### **Modern concepts of vitamin D role in juvenile idiopathic arthritis in children (review)**

**Abstract.** Arthritis is one of the most common chronic rheumatic diseases in children. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the current nomenclature that is used to refer to a group of diseases that include chronic arthritis, childhood-onset arthritis of unknown cause. The etiology of JIA is unknown and the pathogenesis is likely to be multifactorial. One of the risk factors for the development of this disease is an insufficient level of vitamin D in the blood serum. The purpose of the analysis of the literature data was to compile and interpret data on the current point of view on the status of vitamin D in children with JIA. This article summarizes reports about the role of vitamin D in the development and clinical manifestation of juvenile arthritis (JA). Plenty of studies

show a low level of vitamin D in blood serum in children with juvenile arthritis. At the same time, the role of low vitamin D status in the initiation of juvenile idiopathic arthritis development, activation of the inflammatory process, and further prognosis is controversial. The questions about vitamin D supplementation, its duration and dosage are still relevant. Five biomedical literature search bases were accessed, in the following order: Medline (using Ovid), Embase (using Ovid), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINHAL), Web of Science, and Scopus.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; juvenile rheumatoid arthritis; juvenile chronic arthritis; vitamin D status; review