

Клинико-генетические аспекты дефицитного рахита

Ю.С. Сергеев¹, Н.Н. Смирнова²,
В.Г. Арсентьев¹, Е.С. Анциферова¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Дефицитный рахит, несмотря на успехи в его профилактике и лечении, остается актуальной проблемой для педиатрии и здравоохранения. До настоящего времени имеется неопределенность в выборе профилактической и лечебной доз витамина D. Она связана с тем, что существуют индивидуальные, конституционально обусловленные различия как в предрасположенности к развитию заболевания, так и в индивидуальной степени ответа организма на препарат витамина. Существенную роль в таких индивидуальных различиях играют геномные особенности организма. В обзоре представлен анализ современной литературы, посвященной влиянию генетических факторов на формирование индивидуальной предрасположенности к развитию дефицитного рахита, а также чувствительности к препаратам витамина D. С этой целью в электронных базах данных произведен поиск публикаций, отвечающих современным требованиям доказательной медицины. Как традиционными подходами (семейным и близнецовым анализом), так и новейшими методами — полногеномным скринингом (GWAS) с выявлением генетических полиморфизмов, обнаружением эпигенетических маркеров доказана связь между генетической причиной и функционированием основных модуляторов костного метаболизма, и с особенностями течения дефицитного рахита. Количество публикаций, исследовавших прямую связь генетических маркеров с клиническими аспектами дефицитного рахита, оказалось ограниченным. Генетический компонент играет существенную роль в образовании основных модуляторов обмена кальция и фосфора. Однако степень его влияния на возникновение дефицитного рахита еще математически не определена.

Ключевые слова: дефицитный рахит, модуляторы костного метаболизма, близнецы, полногеномный скрининг, полиморфизмы генов, эпигенетические маркеры

Как цитировать

Сергеев Ю.С., Смирнова Н.Н., Арсентьев В.Г., Анциферова Е.С. Клинико-генетические аспекты дефицитного рахита. *Педиатр.* 2025;16(2):79–88.
DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.74.11.008>

DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.74.11.008>

UDC 616.72-003.93-053.2+616-056.75

Clinical and genetic aspects of deficiency rickets

Yury S. Sergeev¹, Natalia N. Smirnova²,
Vadim G. Arsentev¹, Elena S. Antsiferova¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Deficiency rickets, despite the successes in its prevention and treatment, remains a pressing problem for pediatrics and health care. Until now, there is uncertainty in the choice of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D. It is due to the fact that there is individual, constitutionally determined differences both in the predisposition to the development of the disease and in the individual degree of the body's response to the vitamin preparation. Genomic characteristics of the body play a significant role in such individual differences. The review presents an analysis of modern literature devoted to the influence of genetic factors on the formation of individual predisposition to the development of deficiency rickets, as well as sensitivity to vitamin D preparations. For this purpose, a search was made in electronic databases for publications that meet the modern requirements of evidence-based medicine. Both traditional approaches (family and twin analysis) and the latest methods — genome-wide screening (GWAS) with the identification of genetic polymorphisms, as well as the detection of epigenetic markers, have proven the relationship between the genetic cause and the functioning of the main modulators of bone metabolism, as well as with the characteristics of the course of deficiency rickets. However, the number of publications investigating the direct relationship of genetic markers with the clinical aspects of deficiency rickets was limited. The genetic component plays a significant role in the formation of the main modulators of calcium and phosphorus metabolism. However, the degree of its influence on the occurrence of deficiency rickets has not yet been clearly quantified.

Keywords: deficiency rickets, bone metabolism modulators, twins, genome-wide screening, gene polymorphisms, epigenetic

To cite this article

Sergeev YuS, Smirnova NN, Arsentev VG, Antsiferova ES. Clinical and genetic aspects of deficiency rickets. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):79–88. DOI: <https://doi.org/> <https://doi.org/10.56871/PED.2025.74.11.008>

ВВЕДЕНИЕ

Дефицитный (в зарубежной литературе: пищевой, алиментарный) рахит до настоящего времени является актуальной и социально значимой проблемой для мировой, отечественной педиатрии, а также системы здравоохранения. Не представляя непосредственной угрозы жизни ребенка, за исключением возможных эпизодов гипокальциемических судорог, рахит может привести к стойким костным деформациям, нередко требующим ортопедической коррекции. Кроме того, дефицит витамина D (кальциферолов) и свойственные для него метаболические нарушения отражаются на развитии ребенка как психомоторном, так и физическом, снижают устойчивость организма к различным заболеваниям, способствуют хронизации болезней, что в конечном счете сказывается на качестве жизни не только ребенка, но и взрослого человека в будущем, формировании его как личности. Длительное время считалось, что рахит имеет экзогенную природу и развивается вследствие воздействия на организм ребенка неправильного питания, недостаточного ухода, неблагоприятных климатических условий и социально-культурных факторов. После открытия и создания препаратов витамина D, выяснения роли солнечных лучей для синтеза его эндогенной формы появилась, казалась бы, уникальная возможность предупреждать развитие рахита и полностью излечивать от него. Действительно, в профилактике и лечении рахита у детей раннего возраста в XX веке были достигнуты значительные успехи. Однако со временем выяснилось, что не все случаи рахита проявляют должную чувствительность к препаратам витамина D и ультрафиолетовым лучам как естественного, так и искусственного происхождения. Оказалось, что существуют устойчивые формы рахита, развитие которых не зависело от профилактического влияния различных факторов, а полного выздоровления от лечения препаратами витамина D не наступало. Было установлено, что эти «биологические», а не «социальные» формы рахита часто имеют генетическую природу, а их наследование соответствует менделевским закономерностям. Кроме того, в ряде случаев в развитии дефицитного (приобретенного) рахита, помимо нехватки кальциферолов, большую роль может играть недостаток поступления кальция и фосфора с пищей, что особенно актуально для недоношенных, а также детей из регионов, где преобладает вегетарианское питание (Африка, юг Азии) [30].

На протяжении всей истории изучения проблемы дефицитного рахита исследователи и практические врачи обращали внимание на факт, что, помимо роли внешней среды, влияния социального характера в возникновении данной патологии имеет значение и индивидуальная (конституциональная) предрасположенность к ее развитию. Так, при равных неблагоприятных условиях заболевание у одного ребенка развивалось, а у другого нет. В качестве аргументов приводились также факты различной подверженности к возникновению рахита у детей из одних семей при равном воздействии на них отрицательных факторов. Оказалось, что дефицитный рахит имеет явные черты бо-

лезни с наследственной предрасположенностью. Данные, полученные в последнее время, демонстрируют, что в формировании этой предрасположенности участвуют многие генетические факторы, которые определяют индивидуальную чувствительность к развитию дефицита витамина D и (или) кальция, влияют на вероятность развития дефицитного рахита у конкретного ребенка [31]. Эти доказательства были получены с помощью множества различных методов, от традиционных генетических исследований до методов геномного секвенирования нового поколения. Кроме того, продемонстрировано влияние на определенные гены, участвующие в метаболизме костной ткани, и эпигенетических маркеров (метильных групп, молекул РНК). Эпигеномные влияния также оказывают существенное влияние на формирование предрасположенности к рахиту и индивидуальной чувствительности к витамину D [15, 26].

ВАРИАНТЫ РАХИТА

Рахит — это гетерогенная патология, включающая в себя как дефицитные (многофакторные) формы, так и наследственные (моногенные) клинические варианты. В настоящее время известно более 20 моногенных и полигенных (многофакторных) причин рахита, встречающегося преимущественно у детей грудного и раннего возраста и имеющего схожую фенотипическую картину, обусловленную дефектом пластинчатого хряща [11, 13, 17–19]. Нарушение этого хряща происходит из-за недостаточной минерализации остеоида вследствие гипокальциемии или гипопосфатемии. И поэтому традиционно всю эту неоднородную по происхождению патологию по показателю первичной роли в нарушении метаболизма делят на две группы: кальципеническую и фосфопеническую. К первой группе относят варианты рахита, обусловленные первичной ролью гипокальциемии в возникновении метаболических нарушений. К ним относятся: витамин D-дефицитный рахит, в том числе с недостаточным поступлением кальция, а также зависимые формы, имеющие моногенную природу. Последние в настоящее время представлены пятью рецессивно наследуемыми формами, обусловленными ферментными дефектами, приводящими к нарушению цепи метаболизма витамина D и неэффективности кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), либо кодирования внутриклеточного рецептора витамина D (VDR). Указанные формы, обозначаемые как 1A, 1B, 2A, 2B и 3, подробно описаны в каталоге генов человека и генетических нарушений (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), а также в обзорных публикациях [5, 18, 19]. Гипофосфатемический (фосфопенический, резистентный, тубулопатический) рахит также представлен группой моногенных заболеваний с различной наследуемостью, фенотип которых обусловлен первичной гипопосфатемией, приводящей к нарушению костного метаболизма. Эти варианты также досконально представлены в вышеуказанных источниках. Кроме того, фосфопенический рахит может быть вызван недостаточным поступлением фосфора с пищей, что случается у недоношенных детей при неправильном их

кормлении. В последнее время стало очевидным, что рахит может быть следствием различных причин, включая мутации, непосредственно влияющие на гены, участвующие в регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма. Основанием для развития заболевания могут явиться приобретенные тубулопатии и заболевания печени, приводящие к нарушению обмена веществ, а также ряд других факторов, в том числе ятрогенного происхождения (прием противосудорожных препаратов, рифампицина, глюкокортикостероидов и пр.). Согласно современным представлениям, дефицитный рахит — это заболевание, в основе которого лежат нарушения дифференцировки хондроцитов, минерализации эпифизарных зон роста и остеонной ткани, вызванных дефицитом витамина D и (или) недостаточным поступлением кальция [3, 25].

Данный обзор содержит анализ существующих публикаций, посвященных влиянию генетических факторов на возникновение дефицитного рахита.

Для отбора публикаций использована стандартная стратегия поиска в научных электронных базах: Medline, Google Scholar (Академия Google), Web of Science и Elibrary.ru. Обнаружение и отбор литературных источников проводился также на сайтах организаций, учреждений, сообществ, участвующих в разработке рекомендаций, анализирующих текущую литературу и составляющих систематические обзоры, в частности, в доступной (открытой) части Кокрейновской библиотеки. Отбирались, прежде всего, качественные клинические исследования, по своему методическому уровню отвечающие современным требованиям и критериям доказательности полученных результатов [1]. Приоритет отдавался отдельным рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ), результатам систематических обзоров, метаанализов, публикациям Кокрейновского сотрудничества. Анализу подверглись также руководства и межнациональные клинические рекомендации, структура которых отвечала современным требованиям доказательной медицины [18, 19, 25].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА В РАЗВИТИИ ДЕФИЦИТНОГО РАХИТА

Нынешнее понимание лежащего в основе генетического вклада в развитие дефицитного рахита было определено благодаря традиционным подходам (близнецовым и методом семейного сцепления) и современной методологии исследования генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций (GWAS) [15, 16, 26]. Необходимо отметить, что до настоящего времени существует ограниченное количество работ с использованием перечисленных методик, которые позволили бы непосредственно количественно оценить вклад генетического влияния в возникновение дефицитного рахита. Имеющиеся публикации посвящены в основном изучению генетического влияния на различные факторы, которые могут играть потенциальную этиопатогенетическую роль в возникновении дефицитного рахита. К этим предикторам относят метаболиты кальциферола, такие как 25(OH)D (гид-

роксикальциферол, кальцитриол) и 1,25(OH)₂D (дигидроксикальциферол, кальцитриол), рецептор витамина D (VDR) и белки, связывающие метаболиты витамина D (VDBP).

Метаболиты кальциферола

Наиболее изучаемым с генетической точки зрения в последнее время явился 25(OH)D. Этот метаболит, в отличие от 1,25(OH)₂D, характеризуется относительной стабильностью, период его полураспада исчисляется неделями, тогда как кальцитриол — часами, что создает сложности в оценке статуса витамина D по самому активному метаболиту в силу его нестабильности. Интерес к изучению этих метаболитов в мире не случаен и не сводится только к анализу их роли в регуляции обмена костной системы. Практически повсеместная клеточная экспрессия рецептора VDR позволяет предполагать многочисленные механизмы, регулируемые витамином D. Активный метаболит витамина D, связываясь с этим рецептором, способен экспрессировать либо репрессировать множество других генов, в том числе кодирующих белки, участвующие в регуляции многих функций организма, включая иммунную систему [7, 12, 20]. По некоторым оценкам, до 1250 генов прямо или косвенно регулируются 1,25(OH)₂D [25]. По другим подсчетам, примерно 3% генома человека регулируется прямо или косвенно системой витамина D [27]. Впервые лабораторная возможность количественно определять 25(OH)D в сыворотке крови появилась еще в 70-х годах XX века. Методика совершенствовалась, унифицировалась, и в настоящее время в лабораториях мира обычно определяют суммарную величину кальцитриолов (D₂ и D₃), по которой принято оценивать витаминный статус индивида и популяций в целом. Вместе с тем надо учитывать, что данное соединение, являясь легко идентифицированным, не выполняет главной функциональной роли, влияющей на гомеостаз кальция. Известно, что биологическая активность 1,25(OH)₂D примерно в 1000 раз выше, чем у своего предшественника. Тем не менее в 2016 году Глобальным консенсусом по профилактике и лечению пищевого рахита было рекомендовано ранжирование статуса кальциферола по величине кальцитриола в сыворотке крови [25]: достаточный (>50 нмоль/л), недостаточный (30–50 нмоль/л) и дефицитный (<30 нмоль/л). Эти критерии приняты и в нашей стране. Первое масштабное близнецовое исследование было проведено английскими авторами среди 1068 пар взрослых близнецов (384 монозиготных и 684 дизиготных пар), преимущественно женского пола [21]. Авторы установили, что наследуемость для 25(OH)D у европеоидов составила в среднем 0,43, а для 1,25(OH)₂D — 0,65. Работа, проведенная среди 226 китайских пар здоровых близнецов подросткового возраста, продемонстрировала наследуемость для 25(OH)D в среднем равную 0,69 [8]. В обзорах, опубликованных в последнее время, приводятся данные близнецовых и семейных исследований среди представителей различных национальностей и регионов как для кальцитриола, так и кальцитриола [16, 26]. Представленные в этих обзорах цифры варьируют

для $25(\text{OH})_2\text{D}$ от 0,23 до 0,80, а для $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ — в интервале от 0,16 до 0,48. К сожалению, не существует исследований близнецов или семей, в которых бы изучалась наследственность пищевого рахита на основе биохимических или клинических проявлений заболевания. Тем не менее выявленные генетические влияния на уровни активных метаболитов кальциферола могут косвенно свидетельствовать в пользу присутствия генетической предрасположенности к развитию витамин D-дефицитного рахита.

Для понимания роли генетических факторов, определяющих уровни кальциферолов, с нашей точки зрения, важно напомнить о генах, прямо или косвенно влияющих на метаболизм витамина D. В разделе «Gene» поисковой системы PubMed электронной базы Medline приводятся сведения о 167 генах человека, которые способны оказывать влияние на его индивидуальный уровень $25(\text{OH})\text{D}^1$, 60 — на $1,25(\text{OH})_2\text{D}^2$, 98 генов определяют уровень паратгормона³, 346 — кодируют клеточный рецептор к кальцитриолу⁴, а 1087 — продукцию протеинов VDBP, связывающих и транспортирующих кальциферолы⁵. Наиболее «влиятельными» из них являются гены семейства CYP: CYP2R1 (кодируют 25-гидроксилазу), CYP27B1 (кодирует 1α -гидроксилазу), CYP24A1, CYP3A4 (кодируют цитохромы P45024A1, P4503A4, инактивирующие активные метаболиты D). К числу значимых генов, регулирующих продукцию эндогенных кальциферолов, относятся гены PTH, регулирующие продукцию паратгормона, а также PTH1R и PTH2R, кодирующие рецепторы к этому гормону. Кроме того, существенное влияние на концентрацию этих метаболитов оказывают полиморфизмы гена VDR, кодирующего рецептор витамина D с таким же наименованием (VDR). Немаловажную роль в регуляции метаболитов кальциферола играют гены GC, регулирующие продукцию протеинов VDBP [5, 15, 16, 26].

Наши представления о возможной роли генетических влияний на возникновение дефицитного рахита расширились благодаря широко проводимым в последнее время *полногеномным исследованиям ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS)*. Данный метод, направленный на выявление полиморфизмов в геномах индивидов, устанавливает ассоциации «генотип–фенотип» у неродственных людей. Этот подход позволяет выявлять связь между полиморфизмами того или иного гена, обусловленными вариативностью только одного нуклеотида (Single nucleotide polymorphism, SNP). Такие SNP («снимы») могут вносить существенный вклад в популяционную и индивидуальную генетическую вариативность. Выявление этих полимор-

физмов в настоящее время широко применяется для изучения полигенной природы различных заболеваний, а также других признаков многофакторного происхождения [34]. До настоящего времени есть только единичные публикации по GWAS, посвященные непосредственной связи различных генетических полиморфизмов с дефицитным рахитом. Однако существуют много работ по идентификации SNP, влияющих на витамин D в сыворотке. В частности, продемонстрирована сильная ассоциация с $25(\text{OH})\text{D}$ во многих локусах генов GC, CYP2R1, CYP24A1 и ряда других [6, 16, 31]. В Британской работе собраны сведения и приводятся данные о 143 вариантах полиморфизмов, в том числе ранее установленных, в различных локусах, связанных с кальцидиолем [32]. Это исследование охватило 417 580 европейцев. Подробный обзор по результатам GWAS по метаболитам витамина D представлен и в публикации других авторов [31]. Большая группа исследователей из разных стран опубликовала результаты выявления с помощью GWAS новых SNP в разных генах (GC, CYP2R1, CYP24A1 и др.) у 79 366 европейских жителей [22]. Совокупный генетический вклад этих полиморфизмов в уровень $25(\text{OH})\text{D}$ ими оценен, как равный 7,5%.

GWAS дополнил наши представления о возможной роли генома в развитии дефицитного рахита, выявив потенциальные SNP, влияющие на метаболизм кальциферолов. Хотя GWAS на данный момент идентифицировал большое количество SNP, связанных с уровнями витамина D, они суммарно составляют менее 20% общего генетического вклада, полученного близнецовым методом и семейной сегрегацией. Это может быть связано с тем, что большинство SNP, определяющих метаболизм витамина D и предрасположенность к развитию рахита, являются редкими, которые требуют для их обнаружения больших выборок [26]. Проводимые в настоящее время GWAS преимущественно сосредоточены на исследованиях статуса витамина D. Хотя количество $25(\text{OH})\text{D}$ важно для развития дефицитного рахита, оно может служить лишь косвенным признаком (индикатором) риска развития заболевания. В настоящее время нет возможности напрямую связать генотипы с вероятностью и характером течения дефицитного рахита. Однако последующие работы могли бы рассмотреть взаимосвязь между клиническими и лабораторными особенностями рахита с выявленными ранее с помощью GWAS генетическими полиморфизмами.

На статус витамина D и развитие дефицитного рахита могут существенно влиять эпигенетические воздействия [15, 16]. Продемонстрировано, что эпигенетические модификации генов, связанных с витамином D, могут объяснить различия в уровне витамина D у индивидов и популяций в целом. Они могут быть также причиной дефицита витамина D [23]. По данным исследований, метилирование генов CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 и VDR ответственно почти за 18% дисперсии (изменчивости) уровня витамина D в организме [9]. Изменение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке после приема витамина D варьирует у разных индивидов, что

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=Calcitriol> (дата обращения 07.05.2024).

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=parathyroid+hormone> (дата обращения 07.05.2024).

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=vdr> (дата обращения 08.05.2024).

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=GC> (дата обращения 08.05.2024).

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=GC> (дата обращения 08.05.2024).

может быть обусловлено влиянием множества различных факторов [4, 16, 28]. К числу таких влияний относят и эпигенетические модификации генов. Совокупность этих факторов может определять до 50% индивидуальной вариабельности уровня 25(OH)D в сыворотке крови здорового человека [15]. Выявлена индивидуальная разница в генетически обусловленной реакции на добавки витамина D [10]. Лица с низкой реакцией более восприимчивы к дефициту витамина D, чем индивиды с высоким ответом. В этой связи постулируется необходимость вместо общих рекомендаций рассматривать возможность индивидуального подхода к приему добавок витамина D, основанного на индивидуальном оптимальном уровне витамина D. Отмечается, что этот показатель не связан с географическим расположением индивидов и не зависит от уровня 25(OH)D в сыворотке крови [10]. Авторы пришли к мнению, что оценка уровней витамина D в сыворотке крови, основанная на общих пороговых показателях, не может быть хорошим индикатором оптимального уровня витамина D для достижения желаемых эффектов. Таким образом, эпигенетическая модификация играет важную роль в регуляции уровня витамина D и в вариабельности реакции на витамин D. Эпигенетические изменения могут быть учтены, чтобы рекомендовать соответствующую дозировку добавок витамина D. Однако приведенные результаты по наследуемости метаболитов кальциферола имеют, как отмечают сами авторы публикаций, существенные ограничения, касающиеся, прежде всего, влияния на показатели этих форм витамина D в сыворотке крови многих факторов. Это касается, в первую очередь, метаболита 25(OH)D [4, 16, 28]. Вместе с тем эти трудно учитываемые интерференции могут сказываться на оценке доли геномного вклада в регуляции обмена кальциферола и развитие рахита.

Ген *VDR*

Данный ген кодирует рецептор витамина D, который играет существенную роль для эффективного действия витамина D в организме. Известно, что мутация этого гена с потерей его функции вызывает тяжелую форму зависимого рахита. В то же время показано, что различные полиморфизмы *VDR* связаны с индивидуальной чувствительностью к витамину D, а также с развитием дефицитного рахита [14, 30]. В частности, методом GWAS исследованы полиморфизмы генов *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*, *VDR* и *GC* у больных 14–20-месячного возраста с верифицированным диагнозом дефицитного рахита, в том числе рентгенологически. Авторы проанализировали связь этих SNP с клиническими и метаболическими показателями рахита, сравнив с аналогичными характеристиками контрольной группы, не имеющей этих полиморфизмов [14]. Оказалось, что с проявлениями рахита значимо ассоциировались только некоторые полиморфизмы гена *VDR*. Авторы пришли к заключению, что в возникновении дефицитного рахита ведущую роль играют социальные причины. Однако биологические факторы в виде генетических модуляций, касающиеся, пре-

жде всего, полиморфизмов гена *VDR*, частично определяют предрасположенность к заболеванию и (или) тяжесть течения дефицитного рахита.

Гены белков, связывающих метаболиты витамина D (*GC*)

Эти гены регулируют продукцию протеинов (VDBP, GC-глобулинов), основная функция которых заключается в связывании и транспортировке метаболитов кальциферола. В ходе изучения этих белков оказалось, что VDBP являются многофункциональными белками, переносящими не только витамины D, но и жирные кислоты, которые участвуют в активации макрофагов и препятствуют деградации некоторых компонентов комплемента. Количество GC-глобулинов различно у разных индивидов. Поскольку «витамин D-статус» определяется по уровню кальцидиола в комплексе с GC-глобулинами, реальная обеспеченность индивида витамином D может существенно различаться. Это связано с тем, что основной белок-переносчик метаболитов витамина D продлевает период их циркуляции, но ингибирует их биологическую активность. Причем это касается как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D. Таким образом, может оказаться, что индивид с высоким уровнем витамин D-связывающего белка может казаться вполне обеспеченным витамином, но реально иметь дефицит его активности [11]. К настоящему времени с помощью GWAS выявлены по крайней мере 13 вариантов полиморфизмов (SNP) генов *GC*, кодирующих эти белки, имеющие отношение к регуляции костного метаболизма [29, 33]. Выяснилось, что представители многих национальностей, являющиеся носителями некоторых полиморфизмов этого гена, имеют значительно более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке. Было также обнаружено, что носители одного или нескольких аллелей *GC2* имеют значительно более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, а гомозиготы *GC2/GC2* с большей вероятностью будут отнесены к категории дефицитных по статусу витамина D. В одном исследовании детей было продемонстрировано, что несколько полиморфизмов *GC* были связаны с повышенной частотой дефицитного рахита [32].

Серия работ, выполненных с помощью различных методов, продемонстрировала потенциальную роль наследственного фактора в возникновении дефицитного рахита. Эта предрасположенность может быть обусловлена индивидуальными особенностями отдельных компонентов, являющимися модуляторами фосфорно-кальциевого обмена и потенциально участвующими в развитии заболевания. В обзоре представлены факты наличия индивидуальных различий в функционировании метаболитов витамина D, рецептора к нему, а также белков-переносчиков метаболитов кальциферола. В ряде работ показано, что такие различия могут быть обусловлены как однонуклеотидными полиморфизмами, так и эпигенетическими механизмами, возникающими в генах, кодирующих изученные модуляторы фосфорно-кальциевого обмена. Однако очевидно,

что «функциональный дефект» деятельности какого-либо патогенетического звена может быть недостаточным для развития многофакторного (гетерогенного) заболевания, каковым является дефицитный рахит. Достаточно проанализировать содержание 25(OH)D в сыворотке крови, по показателю которого принято судить о статусе витамина D в организме. Уровень этого метаболита зависит, помимо генетических и эпигенетических воздействий, как было продемонстрировано в данном обзоре, от многих других факторов. К их числу можно отнести: климатические условия проживания ребенка, сезонность, этническая принадлежность, характер питания, степень обеспеченности организма кальцием, предшествующей или проводимой в настоящее время специфической профилактики, наличие болезней органов пищеварения и другой фоновой патологии, а также других, порой трудно учитываемых обстоятельств [2, 4, 16, 24, 28]. Таким образом, концентрация этого метаболита в сыворотке крови — это результат сложного многофакторного взаимодействия. В этой связи Глобальный консенсус по профилактике и лечению пищевого (дефицитного) рахита не рекомендует использовать этот показатель для диагностики дефицитного рахита у детей без учета клинических характеристик [30].

В недавно опубликованном систематическом обзоре с метаанализом продемонстрировано, что показатели этого теста вариабельны, оценка индивидуальной «нормы» очень затруднительна, и пороговые значения 25(OH)D, при которых показана терапия препаратами витамина D, не определены [33]. Только у 62% больных с дефицитным рахитом уровень 25(OH)D был ниже 30 нмоль/л, т.е. дефицитным. У 20% больных значение кальцидиола было ≥ 50 нмоль/л, т.е. достаточным. При снижении концентрации этого метаболита от достаточного (50 нмоль/л) до дефицитного (30 нмоль/л) шанс развития рахита возрастал всего лишь в 2,5 раза. При адекватном потреблении кальция, характерном для европейских жителей, в том числе и для россиян, даже заведомо дефицитная сывороточная концентрация кальцидиола ≥ 28 нмоль/л свидетельствует о низком риске развития рахита [28].

В существующих и приведенных в обзоре работах явно не хватает исследований, посвященных изучению прямой связи между выявленными генетическими полиморфизмами и эпигенетическими модификациями с клиническими, биохимическими и рентгенологическими характеристиками дефицитного рахита. Несмотря на этот факт, ранее бытующее представление о дефицитном рахите как однофакторном заболевании, возникающем исключительно в связи с недостатком витамина D и (или) кальция, в настоящее время требует пересмотра. Появилось научное подтверждение давних наблюдений клиницистов о существовании конституциональной предрасположенности к развитию дефицитного рахита. Материалы рассмотренных в обзоре публикаций свидетельствуют в пользу многофакторности происхождения дефицитного рахита, роль генетического и эпигенетических влияний занимает определенное место

в этиопатогенезе данной формы патологии. Вместе с тем, исходя из имеющейся в настоящее время информации и клинических наблюдений, можно предполагать, что роль наследственного фактора в возникновении дефицитного рахита не столь значительна, как при некоторых других заболеваниях с наследственной предрасположенностью, например, как при целиакии, болезни Крона или аллергической патологии. По этой причине характерные для заболеваний полигенной природы выраженная гетерогенность и клинический полиморфизм [3] не столь ярко представлены при дефицитном рахите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированные публикации свидетельствуют о несомненном влиянии генетических полиморфизмов и эпигенетических модуляций на деятельность генов, кодирующих важные регуляторы фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, прежде всего в функционировании оси «паратгормон — 1α -гидроксилаза — $1,25$ (OH) $_2$ D — рецептор витамина D». Однако имеющиеся факты позволяют лишь косвенно оценивать генетический вклад в развитие дефицитного рахита. Для точной и убедительной оценки роли наследственного фактора требуются масштабные исследования, направленные на изучение непосредственной связи «генотип–фенотип», т.е. между различными генетическими полиморфизмами, эпигенетическими маркерами с различными клиническими, лабораторными характеристиками рахита, включая оценку эффективности разных терапевтических подходов. Одним из практических выходов из таких исследований должны быть рекомендации по выбору индивидуальной профилактической, а также терапевтической дозы препаратов витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
- Кириченко Н.Н., Закревский В.В., Коновалова И.А., Сметанин А.В., Дарьина Н.И., Плахотская Ж.В. Лабораторная оценка витаминной обеспеченности организма военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;4(64):86–89.
- Сергеев Ю.С. Клинический диагноз в педиатрии (формулировки, классификации): руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
- Сергеев Ю.С., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Анциферова Е.С. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста. Реалии сегодняшнего дня. Педиатр. 2021;12(6):5–14.
- Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic Causes of Rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(Suppl 2):88–105.
- Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R., Simon K.C., McCullough M.L. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet. 2010;19(13):2739–45.
- Antonucci R., Locci C., Clemente M.G., Chicconi E., Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(3):247–260.
- Arguelles L.M., Langman C.B., Ariza A.J., Ali F.N., Dilley K. et al. Heritability and environmental factors affecting vitamin D status in rural Chinese adolescent twins. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3273–81.
- Beckett E.L., Duesing K., Martin C., Jones P., Furst J. et al. Relationship between methylation status of vitamin D-related genes, vitamin D levels, and methyl-donor biochemistry. J Nutr Intermediary Metabolism. 2016; 6:8–15. Доступен по: <https://daneshyari.com/article/preview/2688592.pdf> (дата обращения 08.05.2024 г.).
- Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;175:12–17.
- Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., Ward L.M., Abrams S.A. et al. Rickets. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17101.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365–408.
- Dahash B.A., Sankararaman S. Rickets. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- El Kholy M., Elsedfy H., Fernández-Cancio M., Hamza R.T., Amr N.H. et al. Nutritional rickets: vitamin D, calcium, and the genetic make-up. Pediatr Res. 2017;81(2):356–363.
- Forouhari A., Heidari-Beni M., Veisi S., Poursafa P., Kelishadi R. Effect of epigenetics on vitamin D levels: a systematic review until December 2020. Arch Public Health. 2023;81(1):106.
- Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Banfi G., Bikle D.D. et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens and hows. Endocr Rev. 2024;bnae009.
- Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. Histochem Cell Biol. 2018;149(4):305–312.
- Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part I — diagnostic workup. Pediatr Nephrol. 2022;37(9):2013–36.
- Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part II — management. Pediatr Nephrol. 2022;37(10):2289–2302.
- Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D₃ supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. PLoS One. 2013;8(3):e58725.
- Hunter D., De Lange M., Snieder H., MacGregor A.J., Swaminathan R. et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. J Bone Miner Res. 2001;16(2):371–8.
- Jiang X., O'Reilly P.F., Aschard H., Hsu Y.H., Richards J.B. et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. Nat Commun. 2018;9(1):260.
- Karlic H., Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. Clin Epigenetics. 2011;2(1):55–61.
- Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H., Wessner B. Association between polymorphisms in vitamin D pathway-related genes, vitamin D status, muscle mass and function: a systematic review. Nutrients. 2021;13(9):3109.
- Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394–415.
- Ogunmwonyi I., Adebajo A., Wilkinson J.M. The genetic and epigenetic contributions to the development of nutritional rickets. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1059034.
- Revez J.A., Lin T., Qiao Z., Xue A., Holtz Y. et al. Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. Nat Commun. 2020;11(1):1647.
- Rios-Leyvraz M., Thacher T.D., Dabas A., Elsedfy H.H., Baroncelli G.I., Cashman K.D. Serum 25-hydroxyvitamin D threshold and risk of rickets in young children: a systematic review and individual participant data meta-analysis to inform the development of dietary requirements for vitamin D. Eur J Nutr. 2024;63(3):673–695.
- Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., de Vries J., Okada Y. et al. Genome-wide association studies. Nat Rev Methods Primers. 2021;59:1–21. Доступен по: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9> (дата обращения 08.05.2024).
- Usategui-Martín R., De Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-Castrillón J.L. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2022;15;14(2):360.
- Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet. 2010; 376:180–8.
- Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children. BMC Med Genet. 2013;14:101.
- Zhou J.C., Zhu Y., Gong C., Liang X., Zhou X., Xu Y., Lyu D. et al. The GC2 haplotype of the vitamin D binding protein is a risk factor for a low plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in a Han Chinese population. Nutr Metab (Lond). 2019;16:5.

REFERENCES

1. Grinhal'h T. Fundamentals of evidence-based medicine] Per. s angl. 5-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian).
2. Kirichenko N.N., Zakrevskij V.V., Konovalova I.A., Smetanin A.V., Dar'ina N.I., Plahotskaya Zh.V. Laboratory assessment of the vitamin supply of the body of military personnel in the Arctic zone of the Russian Federation. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2018;4(64):86–89. (In Russian).
3. Sergeev Yu.S. Clinical diagnosis in pediatrics (formulations, classifications): a guide for doctors. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russian).
4. Sergeev Yu.S., Arsentev V.G., Shabalov N.P., Anciferova E.S. Vitamin D deficiency in young children. The realities of today. *Pediatr*. 2021;12(6):5–14. (In Russian).
5. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):88–105.
6. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R., Simon K.C., McCullough M.L. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2739–45.
7. Antonucci R., Locci C., Clemente M.G., Chicconi E., Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):247–260.
8. Arguelles L.M., Langman C.B., Ariza A.J., Ali F.N., Dilley K. et al. Heritability and environmental factors affecting vitamin D status in rural Chinese adolescent twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3273–81.
9. Beckett E.L., Duesing K., Martin C., Jones P., Furst J. et al. Relationship between methylation status of vitamin D-related genes, vitamin D levels, and methyl-donor biochemistry. *J Nutr Intermediary Metabolism*. 2016; 6:8–15. Available at: <https://daneshyari.com/article/preview/2688592.pdf> (accessed: 08.05.2024).
10. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17.
11. Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., Ward L.M., Abrams S.A. et al. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17101.
12. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365–408.
13. Dahash B.A., Sankararaman S. Rickets. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. El Kholy M., Elsedfy H., Fernández-Cancio M., Hamza R.T., Amr N.H. et al. Nutritional rickets: vitamin D, calcium, and the genetic make-up. *Pediatr Res*. 2017;81(2):356–363.
15. Forouhari A., Heidari-Beni M., Veisi S., Poursafa P., Kelishadi R. Effect of epigenetics on vitamin D levels: a systematic review until December 2020. *Arch Public Health*. 2023;81(1):106.
16. Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Banfi G., Bikle D.D. et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens and hows. *Endocr Rev*. 2024;bnae009.
17. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*. 2018;149(4):305–312.
18. Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part I —diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2013–36.
19. Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part II — management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(10):2289–2302.
20. Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D₃ supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725.
21. Hunter D., De Lange M., Snieder H., MacGregor A.J., Swaminathan R. et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res*. 2001;16(2):371–8.
22. Jiang X., O'Reilly P.F., Aschard H., Hsu Y.H., Richards J.B. et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun*. 2018;9(1):260.
23. Karlic H., Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics*. 2011;2(1):55–61.
24. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H., Wessner B. Association between polymorphisms in vitamin D pathway-related genes, vitamin D status, muscle mass and function: a systematic review. *Nutrients*. 2021;13(9):3109.
25. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
26. Ogunmwonyi I., Adebajo A., Wilkinson J.M. The genetic and epigenetic contributions to the development of nutritional rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1059034.
27. Revez J.A., Lin T., Qiao Z., Xue A., Holtz Y. et al. Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. *Nat Commun*. 2020;11(1):1647.
28. Rios-Leyvraz M., Thacher T.D., Dabas A., Elsedfy H.H., Baronceli G.I., Cashman K.D. Serum 25-hydroxyvitamin D threshold and risk of rickets in young children: a systematic review and individual participant data meta-analysis to inform the development of dietary requirements for vitamin D. *Eur J Nutr*. 2024;63(3):673–695.
29. Uffelman E., Huang Q.Q., Munung N.S., de Vries J., Okada Y. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;59:1–21. Available at: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9> (accessed: 08.05.2024).
30. Usategui-Martín R., De Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-Castrillón J.L. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;15;14(2):360.
31. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010; 376:180–8.
32. Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children. *BMC Med Genet*. 2013;14:101.
33. Zhou J.C., Zhu Y., Gong C., Liang X., Zhou X., Xu Y., Lyu D. et al. The GC2 haplotype of the vitamin D binding protein is a risk factor for a low plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in a Han Chinese population. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:5.

ОБ АВТОРАХ

Юрий Степанович Сергеев, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0463-3027; eLibrary SPIN: 1498-1600; e-mail: uriysergeev@yandex.ru

Наталья Николаевна Смирнова, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 4518-0640; e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

* **Вадим Геннадиевич Арсентьев**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Елена Спиридоновна Анциферова, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры детских болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-0278-7937; eLibrary SPIN: 7142-4620; e-mail: elena.ants3@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Yury S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0463-3027; eLibrary SPIN: 1498-1600; e-mail: uriysergeev@yandex.ru

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, State Budget Educational Institution "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 4518-0640; e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

* **Vadim G. Arsentev**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Federal State Budgetary Military Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation; address: 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Elena S. Antsiferova, MD, PhD, Senior teacher, Federal State Budgetary Military Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation; ORCID: 0009-0006-0278-7937; eLibrary SPIN: 7142-4620; e-mail: elena.ants3@gmail.com