

Маркеры метаболизма костной ткани при рахите

В.А. Щербак, И.Г. Каргина, Н.М. Щербак

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России», Чита, Россия

Markers of bone metabolism in children with rickets

V.A. Shcherbak, I.G. Kargina, N.M. Shcherbak

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Проблема рахита остается актуальной в связи с широкой распространенностью заболевания и не всегда удовлетворительными результатами диагностики и лечения.

Цель исследования. Выявить изменения биохимических показателей метаболизма костной ткани и установить их взаимосвязь с клиническим состоянием детей, страдающих рахитом.

Материалы и методы. Проведено одномоментное контролируемое клиническое сравнительное исследование 108 детей в возрасте от 5 месяцев до 2 лет. С-концевой телопептид коллагена I типа (CrossLaps), кальцитриол, кальцитонин, остеокальцин, остеопротегерин в крови исследовали методом иммуноферментного анализа. Уровень кальция определяли колориметрическим методом, фосфора — фотометрическим тестом. Активность щелочной фосфатазы оценивали в сыворотке крови оптимизированным кинетическим методом.

Результаты. Выявлено снижение уровня кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора сыворотки крови, а также повышение концентрации С-концевой телопептид коллагена I типа, остеокальцина, паратиреоидного гормона, остеопротегерина, активности кислой и щелочной фосфатазы. Наибольшее повышение уровня остеопротегерина зарегистрировано при II степени рахита как при остром, так и при подостром течении. Концентрация остеокальцина была повышена во всех группах больных, наиболее высокие значения наблюдались при II степени рахита, вне зависимости от течения заболевания. Активность кислой фосфатазы в крови у пациентов также была повышена. Тенденция к снижению концентрации кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора в крови наблюдалась во всех группах детей с рахитом.

Заключение. Зарегистрированы корреляции между изученными показателями метаболизма костной ткани у больных рахитом. Повышение уровня остеопротегерина, по-видимому, является новым звеном патогенеза рахита.

Ключевые слова: дети, рахит, кальцитонин, остеокальцин, остеопротегерин, коллаген I типа, CrossLaps, патогенез.

Для цитирования: Щербак В.А., Каргина И.Г., Щербак Н.М. Маркеры метаболизма костной ткани при рахите. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 71–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-71-77

The problem of rickets remains relevant due to the widespread prevalence of the disease and unsatisfactory results of diagnosis and treatment.

Objective. To identify changes in the biochemical parameters of bone metabolism and to establish their relationship with the clinical condition of children with rickets.

Materials and methods. The authors conducted a simultaneous controlled clinical comparative study of 108 children aged from 5 months to 2 years. C-terminal telopeptide of type I collagen (CrossLaps), calcitriol, calcitonin, osteocalcin, and blood osteoprotegerin were analyzed by the enzyme-linked immunosorbent assay method. The level of calcium was determined by colorimetric method, phosphorus — by photometric test. Alkaline phosphatase activity was evaluated in blood serum by an optimized kinetic method.

Results. We determined a decrease in the level of serum calcitriol, calcitonin, calcium and phosphorus, as well as an increase in the concentration of the C-terminal telopeptide of type I collagen, osteocalcin, parathyroid hormone, osteoprotegerin, acid and alkaline phosphatase activity. The greatest increase in the level of osteoprotegerin was recorded in children with the II degree of rickets, both in acute and subacute course. The concentration of osteocalcin was increased in all groups of patients with the highest values in patients with the II degree of rickets, regardless of the course of the disease. The activity of acid phosphatase in the blood of patients was also increased. A decrease in the concentration of calcitriol, calcitonin, calcium and phosphorus in the blood was observed in all groups of children with rickets.

Conclusion. The authors recorded the correlations between the studied indicators of bone metabolism in patients with rickets. An increase in the level of osteoprotegerin is apparently a new link in the pathogenesis of rickets.

Key words: children, rickets, calcitonin, osteocalcin, osteoprotegerin, type I collagen, CrossLaps, pathogenesis.

For citation: Shcherbak V.A., Kargina I.G., Shcherbak N.M. Markers of bone metabolism in children with rickets. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2020; 65:(4): 71–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-71-77

Проблема рахита остается актуальной в связи с широкой распространенностью и недостаточно изученными вопросами патогенеза данного заболе-

вания. Хорошо известна его клиническая характеристика, однако в 2018 г. претерпела изменения классификация С.О. Дулицкого (1947 г.). В настоящее время

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Щербак Владимир Александрович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2032-7612.

e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Каргина Ирина Геннадьевна — асс. кафедры пропедевтики детских болез-

ней Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0003-2608-4399.

Щербак Наталья Михайловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2472-6952. 672000 Чита, ул. Горького, д. 39

для легкой степени рахита обязательным считается выявление костных изменений, чего не было в предыдущей редакции. Кроме того, упразднено выделение начального периода заболевания.

Костная система подвержена процессам моделирования и ремоделирования на протяжении всей жизни человека [1]. Они особенно интенсивны в младенческом возрасте. В первые годы жизни наиболее часто возникают нарушения обмена костной ткани вследствие наличия факторов риска. Младенческий рахит представляет собой не только педиатрическую, но и медико-социальную проблему, так как связанное с ним нарушение накопления пиковой костной массы может предшествовать развитию остеопороза. Вследствие нарушения абсорбции микроэлементов (кальция, фосфора и магния) развиваются мышечная гипотония, вегетативные дисфункции, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Выявляемые при рахите иммунные нарушения predisполагают к частым инфекционным заболеваниям и нарушают социальную адаптацию ребенка.

В последнее время рахит определяется как нарушение минерализации костной ткани, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [2]. Большое количество работ посвящено этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и последствиям рахита, возникающим в старшем возрасте [3, 4]. Помимо костных изменений, при рахите происходит ухудшение течения фоновых заболеваний [5, 6]. Именно в первые 3 года жизни обмен веществ в организме ребенка несовершенен, что вызвано интенсивным ростом и повышенной потребностью в минеральных веществах [7].

В настоящее время диагностика рахита включает сбор анамнеза (выявление факторов риска), клинические данные (изменения костной, мышечной, вегетативной нервной систем), лабораторные данные (изменение уровня кальцидиола, кальция, фосфора,

щелочной фосфатазы, в крови, ацидоз), оценку физического и нервно-психического развития [8]. Хорошо изученная роль одних маркеров (паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора сыворотки крови) при недостаточном рассмотрении значения других молекул (остеопротегерин, С-концевой телопептид коллагена, кислая фосфатаза), участвующих в развитии рахита, послужили обоснованием проведения данной работы.

Цель исследования: выявить изменения биохимических показателей метаболизма костной ткани и установить их взаимосвязь с клиническим состоянием детей, страдающих рахитом.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование прошло экспертизу локального этического комитета при Читинской государственной медицинской академии от 06.11.15, протокол №74. У законных представителей всех обследованных детей получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Нами проведено одномоментное контролируемое клиническое сравнительное исследование у 108 детей в возрасте от 5 мес до 2 лет (см. рисунок). Среди них выделено 5 групп: в 1-ю группу с рахитом легкой степени тяжести острого течения включены 20 пациентов, 18 детей – во 2-ю группу средней степени тяжести острого течения рахита, 20 и 24 ребенка – в 3-ю и 4-ю группы с легкой и средней степенью тяжести подострого течения рахита соответственно и 5-ю контрольную – 26 детей с I группой здоровья.

Критерии включения в основную группу: доношенность, клинические признаки рахита (деформации грудной клетки, черепа, нижних конечностей, мышечная гипотония). Диагноз рахит был выставлен по классификации С.О. Дулицкого (1947) с изменениями 2018 г. [2]. Критерии включения в группу контроля: доношенность, отсутствие клинических признаков рахита.

Критерия исключения из исследования: употребление матерью психоактивных препаратов, алкоголя, социально-неблагоприятные условия; пороки разви-



Рисунок. Дизайн исследования. Составлено авторами.

Figure. Study design. Composed by the authors.

тия, внутриутробная инфекция, многоплодная беременность, недоношенность.

Образцы крови брали из периферической вены в объеме 4 мл в пробирки BD Vacutainer с активатором свертывания крови. Для проведения твердофазного иммуноферментного анализа использовали следующее оборудование: шейкер-термостат «Elmi ST-3» (Латвия), автоматический вошер «Atlantis-4» (Великобритания), иммуноферментный анализатор «Expert 96» (Великобритания). Уровень остеопротегерина определяли с использованием набора RayBio (США). С-концевой телопептид коллагена I типа (CrossLaps) подсчитывали с помощью реагентов теста CEA892Hu 96 (США). Уровень кальцитонина определен с применением набора Kit кальцитонина человека Biolabs (США), кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) — набора IDIA. Концентрацию остеокальцина определяли с помощью Иммуноанализа Quantikine Human Osteocalcin. Паратиреоидный гормон подсчитан с использованием набора для количественного определения концентрации интактного паратиреоидного гормона Access Intact PTH (США). Кальций определен колориметрическим методом с применением набора Кальций-Витал (Россия), фосфор — фотометрическим УФ-тестом (Россия). Активность щелочной фосфатазы определяли в сыворотке крови оптимизированным кинетическим методом (Россия), кислой фосфатазы — с использованием набора реагентов для биохимических исследований производства Human GmbH (Германия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Вариационные ряды тестировали на нормальность распределения при помощи методов асимметрии и эксцесса. Количественные результаты исследования описывали с использованием медианы с указанием интерквартильных интервалов (Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]). Значения менее P₁₀ относили к пониженным показателям, более P₉₀ — к повышенным. Сравнение двух несвязанных групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Корреляционный анализ выполняли по методу ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Установлено, что концентрация 1,25(OH)₂D₃ снижена во всех группах больных детей (табл. 1). При легкой степени острого течения рахита выделены 16 детей со сниженным уровнем кальцитриола (11,15 [6,23; 15,26] пмоль/л; $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля) и 4 — с уровнем, сопоставимым с группой контроля (32,53 [30,18; 41,15] пмоль/л). При средней степени тяжести острого течения у всех 18 пациентов, выделенных в данную группу, содержание кальцитриола было снижено ($p < 0,05$). Среди пациентов с подострым течением рахита при легкой степени этот показатель был снижен у 17 младенцев

(9,15 [2,18; 10,84] пмоль/л; $p < 0,05$) и у 3 соответствовал норме (31,15 [28,76; 32,18] пмоль/л); при средней степени рахита показатель был снижен у всех детей.

Уровень остеопротегерина по сравнению с контролем был максимально повышен у детей 2-й группы ($p < 0,05$). При индивидуальном анализе установлено, что у 12 пациентов с легкой степенью острого течения рахита этот показатель выше, чем в группе контроля — медиана составляет 36,50 [27,95; 44,70] пг/мл, при этом у 5 детей он был ниже нормы — 21,71 [21,12; 22,29] пг/мл. Разнонаправленность данных также наблюдалась при легкой степени подострого течения. Так, у 13 обследованных показатель был выше, чем в группе контроля, и составил 41,01 [36,36; 55,22] пг/мл, а у 3 пациентов был ниже нормы — 18,8 [18,51; 19,96] пг/мл. У всех младенцев со средней степенью тяжести уровень маркера был повышен.

С-концевой телопептид коллагена I типа появляется вследствие повышенной резорбции костной ткани. Его средняя концентрация была снижена лишь в 1-й группе по сравнению с уровнем у здоровых детей ($p < 0,05$). В то же время в 1-й группе определены 9 пациентов с уровнем выше нормы (0,69 [0,66; 1,005] пг/мл) и 8 — со сниженным уровнем (0,18 [0,14; 0,30] пг/мл). В 4-й группе у 12 пациентов уровень пептида был выше, чем в группе контроля (1,63 [0,79; 1,75] пг/мл), у 8 — снижен до 0,35 [0,29; 0,49] пг/мл. У всех детей 2-й и 3-й групп концентрация была выше, чем в контроле.

Уровень кальцитонина в крови был значительно снижен у детей 1-й группы ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При средней степени тяжести рахита наблюдались разнонаправленные данные, так, во 2-й группе 1 пациент имел показатель выше нормы (10,74 пг/мл), у остальных уровень был снижен относительно группы контроля. В 4-й группе у 7 пациентов зарегистрирован высокий уровень кальцитонина (10,65 [10,45; 11,28] пг/мл), при этом у 13 наблюдалось снижение показателя (8,89 [8,81; 9,46] пг/мл). Кальцитонин понижает уровень кальция в плазме крови, перемещая его из кровотока в костную ткань, тем самым уменьшая резорбцию.

Концентрация остеокальцина была повышена во всех группах больных, особенно в 3-й и 4-й (см. табл. 1). При остром течении рахита имелась лишь тенденция к увеличению данного показателя. Концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови была снижена у всех пациентов. Самый низкий уровень фосфора 0,71 [0,69; 0,72] ммоль/л зарегистрирован при средней степени тяжести рахита.

Увеличение активности щелочной фосфатазы свидетельствует о резорбции костной ткани. Ее концентрация была повышена при I степени рахита в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при II степени — в 3 раза ($p < 0,05$). Активность кислой фосфатазы также повышена по сравнению с контролем, особенно у больных 2-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 1. Биохимические показатели обмена костной ткани, медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]
 Table 1. Biochemical data of bone tissue metabolism, median [25%; 75%]

Показатель	Рахит (n=82)				5-я группа (n=26)
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=24)	
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пмоль/л	13,59 [7,73; 18,18]* p=0,0027; p ₁₋₃ =0,248; p ₁₋₂ =0,064	17,16 [14,05; 18,18]* p=0,035; p ₂₋₄ =0,213	10,16 [3,39; 15,94]* p=0,019; p ₃₋₄ =0,057	19,50 [17,69; 20,64] p=0,108	34,80 [28,20; 73,80]
Остеопротегерин, пг/мл	27,52 [24,29; 38,58]* p=0,046; p ₁₋₃ =0,095; p ₁₋₂ =0,019	44,82 [27,40; 77,50]* p=0,0025; p ₂₋₄ =0,624	37,52 [27,10; 41,18]*; p=0,0034; p ₃₋₄ =0,682	43,4 [25,83; 57,7]* p=0,0028	22,35 [20,61; 23,8]
C-концевой телопептид коллагена I, пг/мл	0,49 [0,19; 0,67]* p=0,062; p ₁₋₃ =0,012; p ₁₋₂ =0,0086	1,12 [0,56; 1,60]* p=0,035; p ₂₋₄ =0,485	0,94 [0,45; 1,93]* p=0,040; p ₃₋₄ =0,687	0,78 [0,23; 0,73] p=0,036	0,71 [0,47; 1,05]
Кальцитонин, пг/мл	7,48 [3,84; 8,76]* p=0,0215; p ₁₋₃ =0,112; p ₁₋₂ =0,562	9,12 [8,55; 9,45] p=0,0612; p ₂₋₄ =0,158	7,05 [4,18; 8,71]* p=0,018; p ₃₋₄ =0,602	9,74 [8,88; 10,61] p=0,0810	10,09 [9,21; 10,52]
Остеокальцин, пг/мл	39,00 [16,80; 44,30] p=0,069; p ₁₋₃ =0,485; p ₁₋₂ =0,171	42,00 [31,05; 46,60] p=0,120; p ₂₋₄ =0,602	45,3 [30,45; 49,45]* p=0,0353; p ₃₋₄ =0,379	50,70 [43,40; 57,50]* p=0,0082	36,00 [27,70; 43,20]
Кальций сыворотки, ммоль/л	2,06 [2,01; 2,11] p=0,087; p ₁₋₃ =0,344 p ₁₋₂ =0,260	1,93 [1,89; 1,94]* p=0,0056 p ₂₋₄ =0,625	1,90 [1,95; 2,02]* p=0,006 p ₃₋₄ =0,485	1,69 [1,66; 1,71]* p=0,0042	2,40 [2,30; 2,47]
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,07 [0,97; 1,09]* p=0,013; p ₁₋₃ =0,352 p ₁₋₂ =0,049	0,81 [0,73; 0,82]* p=0,027 p ₂₋₄ =0,275	0,91 [0,86; 1,06]* p=0,008 p ₃₋₄ =0,108	0,71 [0,69; 0,72]* p=0,012	1,47 [1,40; 1,50]
Щелочная фосфатаза, ед/л	518,05 [498,50; 523,05]* p=0,048; p ₁₋₃ =0,602 p ₁₋₂ =0,158	722,10 [699,15; 726,70]* p=0,001; p ₂₋₄ =0,562	577,45 [565,10; 603,00]* p=0,037; p ₃₋₄ =0,379	698,35 [677,90; 725,67]* p=0,0024	202,90 [116,20; 290,60]
Кислая фосфатаза, ед/л	4,91 [2,96; 8,98] p=0,0754; p ₁₋₃ =0,431 p ₁₋₂ =0,045	11,11 [6,3; 13,53]* p=0,0083 p ₂₋₄ =0,032	6,02 [3,91; 8,49]* p=0,0096 p ₃₋₄ =0,315	6,1 [1,22; 8,98]* p=0,0136	3,58 [1,36; 4,47]
Паратгормон, пг/мл	7,70 [5,90; 9,50]* p=0,0025; p ₁₋₃ =0,173 p ₁₋₂ =0,135	8,65 [5,20; 10,50]* p=0,0012 p ₂₋₄ =0,0,69	5,95 [5,05; 7,22]* p=0,0301 p ₃₋₄ =0,0502	9,10 [5,30; 11,40]* p=0,008	3,20 [1,50; 5,00]

Примечание. * — p<0,05 — для различий по сравнению с группой контроля; p₁₋₂; p₁₋₃; p₂₋₄; p₃₋₄ — для различий между соответствующими группами больных рахитом.

Паратиреоидный гормон резорбирует костную ткань, будучи основным регулятором метаболизма. У детей 1-й и 2-й групп его концентрация была в 2 раза выше, чем в контроле ($p < 0,05$). При остром и подостром течении рахита концентрация была выше у детей со средней степенью тяжести рахита (см. табл. 1). При индивидуальном анализе мы установили разнонаправленность уровней паратиреоидного гормона при рахите легкой степени. При остром течении заболевания у 16 пациентов уровень был повышен (36,50 [2,18; 10,84] пг/мл), а у 1 ребенка – снижен до 3,01 пг/мл. В 3-й группе были зарегистрированы 14 пациентов с повышенным уровнем гормона (6,20 [5,70; 8,36] пг/мл) и 2 – с концентрацией ниже, чем в группе контроля (2,8 и 2,7 пг/мл). В группах со средней степенью тяжести у всех пациентов отмечалось повышенное содержание гормона.

Нами изучена корреляция между различными маркерами метаболизма костной ткани (табл. 2). Выявлена прямая связь концентрации кальция в крови с уровнем кальцитриола при подостром течении, а также с уровнем кальцитонина при остром и подостром течении. Наиболее значимая обратная связь активности щелочной фосфатазы зарегистрирована с показателем кальция в крови. Прямая корреляция выявлена между активностью кислой фосфатазы и уровнем паратиреоидного гормона. Установлено, что у здоровых детей корреляции между изученными показателями отсутствуют, однако появляются у больных рахитом. Следовательно, следует считать, что они играют роль в развитии рахита.

Обсуждение

Для рахита характерно нарушение многих видов обмена веществ, особенно минерального. Ранее большинство исследователей установили нарушение баланса кальция и фосфора при рахите, связывая это с дефицитом витамина D, а также изменениями соотношения кальцитонина, остеокальцина и паратиреоидного гормона [6, 8].

Содержание кальцитриола в крови у обследованных нами больных рахитом снижено и зависит от тяжести и течения болезни, что согласуется с ранее полученными данными [1, 4, 7]. Наличие значений, классифицируемых как «норма» в 1-й и 3-й группах, можно объяснить легкой степенью тяжести рахита.

Выявленный уровень остеокальцина свидетельствует о высокой активности клеток, формирующих костную ткань, а также о развитии внекостных дисфункций. Ранее было доказано активное влияние остеокальцина на развитие остеопороза, заболеваний сердца и поджелудочной железы [9, 10]. Повышение уровня паратиреоидного гормона также ранее было описано при различных видах остеопороза [11, 12]. Степень увеличения активности кислой фосфатазы возрастает с усилением резорбции костной ткани, следовательно, степень тяжести рахита можно характеризовать по уровню этого фермента.

В группах с рахитом отмечалось повышение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа по сравнению с таковым у здоровых лиц. Маркеры пептида можно использовать как для диагностики, так и для контроля лечения пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани. Резуль-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между различными маркерами метаболизма костной ткани у детей с рахитом
Table 2. Correlation coefficients between different markers of bone metabolism

Показатель	Витамин D-дефицитный рахит		Группа контроля
	острое течение	подострое течение	
Связь с уровнем 1,25(OH) ₂ D ₃			
Остеокальцин	−0,23; <i>p</i> >0,05	−0,13; <i>p</i> >0,05	−0,011; <i>p</i> >0,05
Кальций сыворотки крови	0,24; <i>p</i> >0,05	0,54; <i>p</i> <0,05	0,28; <i>p</i> >0,05
Связь с уровнем кальция			
Кальцитонин	0,51; <i>p</i> <0,05	0,44; <i>p</i> <0,05	0,076; <i>p</i> <0,01
С-концевой телопептид коллагена I типа	−0,30; <i>p</i> <0,05	−0,10; <i>p</i> >0,05	−0,23; <i>p</i> >0,05
Щелочная фосфатаза	−0,71; <i>p</i> <0,01	−0,80; <i>p</i> <0,01	−0,01; <i>p</i> >0,05
Паратиреоидный гормон	−0,04; <i>p</i> >0,05	−0,40; <i>p</i> <0,05	−0,12; <i>p</i> >0,05
Связь с уровнем остеокальцина			
Остеопротегерин	0,342; <i>p</i> <0,05	0,40; <i>p</i> <0,05	0,36; <i>p</i> <0,05
Связь с уровнем паратиреоидного гормона			
Кислая фосфатаза	0,54; <i>p</i> <0,05	0,18; <i>p</i> >0,05	0,08; <i>p</i> >0,05
Щелочная фосфатаза	0,07; <i>p</i> >0,05	0,46; <i>p</i> <0,05	0,36; <i>p</i> <0,05

Примечание. При $p < 0,05$ связь статистически значима.

таты исследований, проведенных при ревматоидном артрите, миеломе, гиперпаратиреозе, болезни Педжета, указывают на повышенное содержание С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови при этих заболеваниях [13, 14].

К составляющим остеогенеза относится остеопротегерин — белок, участвующий в дифференцировке и контроле активации остеокластов. Изменение уровня остеопротегерина ранее было описано у взрослых при таких заболеваниях, в основе которых лежит разрушение костного матрикса — постменопаузальный остеопороз, болезнь Педжета, метастазы при онкологических заболеваниях и ревматоидный артрит [15].

Уровень остеопротегерина, зарегистрированный в группе контроля, составляет 22,35 [20,61; 23,8] пг/мл, в группах с рахитом средняя концентрация этого пептида повышена, что доказывает активность процесса резорбции костной ткани. Наибольшая концентрация остеопротегерина зарегистрирована при средней степени тяжести рахита: 44,82 [27,40; 77,50] пг/мл при остром течении и 43,4 [25,83; 57,7] пг/мл при подостром. Остеопротегерин тормозит созревание остеокластов, тем самым способствует увеличению плотности костной ткани. Для подострого течения рахита характерно преобладание остеонной гиперплазии над процессами остеомалиции, и выявленные нами изменения уровня этого пептида логично объясняют данные процессы. Другой возможной причиной возрастания показателя остеопротегерина является его антагонизм к паратгормону.

Роль остеопротегерина при рахите ранее не изучалась. Увеличение его концентрации у экспериментальных животных приводило к тяжелому остеопорозу и снижению числа остеокластов [16]. При подкожном введении этот пептид способствовал

росту костной ткани. Остеопротегерин — природный антагонист для RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) и его лиганда RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Последний активирует остеокласты, что способствует развитию дегенеративных изменений в костной ткани. Таким образом, изучение роли остеопротегерина и его взаимодействия с RANK/RANKL представляется перспективным направлением современной науки, позволяя выявить новые звенья патогенеза многих заболеваний, в том числе рахита, и подойти к перспективным разработкам методов лечения.

Таким образом, биохимический состав крови у пациентов, больных рахитом, характеризуется снижением уровня кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора в сыворотке крови, а также повышением концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа, остеокальцина, остеопротегерина, кислой и щелочной фосфатаз, паратиреоидного гормона.

Выводы

1. Маркерами острого течения рахита служат снижение уровня кальцитриола, кальцитонина, кальция и фосфора в сыворотке крови; повышение активности кислой и щелочной фосфатазы, концентрации паратиреоидного гормона, остеокальцина и остеопротегерина.

2. Дополнительным маркером подострого течения служит увеличение содержания С-концевого телопептида I типа в крови.

3. Зарегистрированные корреляции между показателями метаболизма костной ткани у больных рахитом следует считать играющими роль в развитии рахита.

4. Повышение уровня остеопротегерина — одно из звеньев патогенеза рахита.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник 2017; 2(54): 30–40. [Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Association of polymorphism of the genes of the vitamin D system with certain human diseases. Vyatskii meditsinskii vestnik 2017; 2(54) 30–40. (in Russ.)]
2. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018; 96. [National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr, 2018; 96. (in Russ.)]
3. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017; 9(2): 88–105. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S008
4. Власова А.Н., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А. Применение витамина D у часто болеющих детей. Забайкальский медицинский вестник 2014; 2: 92–95. [Vlasova A.N., Gaymolenko I.N., Tikhonenko O.A. Application of vitamin D in often sick children. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik 2014; 2: 92–95. (in Russ.)]
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита. Практика педиатра 2012; 2: 34–40. [Zakharova I.N., Korovina N.A., Dmitrieva Yu.A. Modern view on the pathogenesis and prevention of rickets. Praktika peditra 2012; 2: 34–40. (in Russ.)]
6. Holick M.F., Grant W.B. Vitamin D status and ill health. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(4): 273–274. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7
7. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012; 15. [Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Shakirova E.M. Vitamin D, calcium and phosphate in healthy children and with pathology. Kazan, 2012; 15. (in Russ.)]
8. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. Успехи современного естествознания 2013; 11: 27–31. [Reusheva S.V., Panicheva E.A., Pastukhova S.Yu., Reushev M.Yu. The importance of vita-

- min D deficiency in the development of human diseases. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2013; 11: 27–31. (in Russ.)]
9. Донников А.Е., Бордакова Е.В., Сметник А.А., Якушевская О.В., Трофимов Д.Ю., Юренева С.В. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии 2016; 2: 34. [Donnikov A.E., Bordakova E.V., Smetnik A.A., Yakushevskaya O.V., Trofimov D.Yu., Yurenova S.V. Clinical and prognostic value of molecular-genetic factors in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii* 2016; 2: 34. (in Russ.)]
 10. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный GLA-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм 2013; 2(35): 11–18. [Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix GLA protein and their extracostal effects. *Ozhirenie i metabolizm* 2013; 2 (35): 11–18. (in Russ.)]
 11. Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений. Вестник проблем биологии и медицины 2013; 1(2): 185–189. [Pavlov S.B. Participation of parathyroid hormone and calcitonin in the regulation of bone metabolism in modeling its disorders. *Vestnik problem biologii i meditsiny* 2013; 1(2): 185–189. (in Russ.)]
 12. Данилов Н.В. Остеопороз как проблема тиреоидной хирургии. Наука молодых – Eruditio Juvenium 2014; 1: 105–113. [Danilov N.V. Osteoporosis as a problem of thyroid surgery. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium* 2014; 1: 105–113. (in Russ.)]
 13. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе. Вестник Авиценны 2013; 4(57): 119–123. [Zaharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. Biochemical markers in the diagnosis of bone remodeling disorders in osteoporosis. *Vestnik Avicenny* 2013; 4(57): 119–123. (in Russ.)]
 14. Киселева И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом. Современные проблемы науки и образования 2014; 3: 552. [Kiseleva I.V. Changes in markers of bone metabolism in blood serum in patients with osteoporosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 3: 552. (in Russ.)]
 15. Кочеткова Е.А., Буря К.А., Угай Л.Г., Коцюрбий Е.А., Невзорова В.А., Лукьянов П.А., Албавичус С.А. Роль остеопротегерина в формировании остеопенического синдрома при хронической обструктивной болезни легких. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 1: 20–22. [Kochetkova E.A., Burya K.A., Ugaj L.G., Kocyurbij E.A., Nevzorova V.A., Luk'yanov P.A., Albavichus S.A. The role of osteoprotegerin in the formation of osteopenic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Tihookeanskii meditsinskii zhurnal* 2013; 1: 20–22. (in Russ.)]
 16. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной биологии 2015; 2(3): 51–59. [Gershtejn E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Uspekhi molekulyarnoi biologii* 2015; 2(3): 51–59. (in Russ.)]

Поступила: 05.05.19

Received on: 2019.05.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.