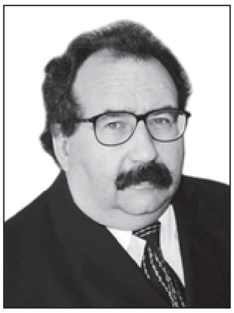
УДК 616.72-002.77-036-008.64:577.161.2
DOI: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85001




ПОВОРОЗНЮК В.В.[1], СИНЕНЬКИЙ О.В.[2]
[1]ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
[2]Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Резюме. Стаття присвячена вивченню впливу дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту. Подано огляд літератури та результати власних досліджень. Було встановлено, що в 54,9 % хворих на ревматоїдний артрит діагностовано дефіцит вітаміну D, а в 37,6 % — недостатність. У хворих з активністю ревматоїдного артриту III ступеня середній рівень 25(OH)D у сироватці крові був вірогідно нижчим порівняно з тими, у кого хвороба перебігала з мінімальною активністю (16,55 ± 9,26 нг/мл проти 22,59 ± 9,74 нг/мл, р < 0,05). Встановлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові хворих і такими показниками активності захворювання: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (r = –0,26, p < 0,05), DAS28-ШОЕ (r = –0,36, p < 0,001) та рівень С-реактивного білка (r = –0,24, p < 0,05). Згідно з отриманими результатами дефіцит вітаміну D можна розглядати як один із чинників погіршання перебігу ревматоїдного артриту, що обґрунтовує введення препаратів вітаміну D у комплексну терапію ревматоїдного артриту для дослідження причиново-наслідкових зв'язків.
Ключові слова: ревматоїдний артрит, показники активності, дефіцит вітаміну D.

Вступ

Протягом останніх 20–30 років доведено, що вітамін D має протизапальну та імунорегулюючу дію [1]. Макрофаги, дендритні клітини, Т- та В-лімфоцити мають власну 1-альфа-гідроксилазу, а експресія цих клітин може викликатися декількома чинниками, у тому числі й інтерфероном γ, та регулюється під час дозрівання лімфоцитів [2]. Вітамін D здатний фізіологічно впливати на вроджений та набутий імунітет через рецептори до вітаміну D, які знаходяться в ядрі цих клітин. Численні дослідження підтверджують, що активна форма вітаміну D $1,25(OH)_2D_3$ підвищує імунну відповідь вродженого імунітету та водночас справляє адаптивну дію на імунну систему, у якій він регулює взаємодію між лімфоцитами й антигенпрезентуючими клітинами та модулює ефекторні механізми [3–5].

$1,25(OH)_2D_3$ безпосередньо впливає на функцію Т-лімфоцитів, а саме: пригнічує проліферацію Th1, сприяє синтезу інтерферону γ та IL-2, активації макрофагів [6], проліферації Th2 через безпосередній вплив на CD4 [7], сприяє продукції IL-4, IL-5 і IL-10, що сприяє Т-диференціації на користь фенотипу Th2 [8]; збільшення кількості CD4+/CD25+ Т-регуляторів (які виробляють IL-10) веде до зниження продукції Th1 та пригнічення секреції IL-17 [9].

Активний метаболіт вітаміну D чинить значний та безпосередній вплив на В-клітини: стимулює індукцію апоптозу, пригнічує проліферацію В-клітин, сприяє утворенню клітин пам'яті й плазматичних клітин, стимулює синтез імуноглобулінів [10].

Крім того, кальцитріол, впливаючи на фенотип та функції антигенпрезентуючих клітин (макрофаги, дендритні клітини), ініціює реакцію CD4+ Т-клітин, має толерогенні властивості, які

Адреса для листування з авторами:
Поворознюк Владислав Володимирович
E-mail: okfpodac@ukr.net

полегшують індукування Т-регуляторів замість Т-ефекторів [11].

Отже, $1,25(OH)_2D_3$ чинить імуномодулюючий вплив, який проявляється пригніченням Th1- й Th17-індукованих процесів, а також сприяє створенню толерантності до зовнішнього середовища, що, у свою чергу, веде до сповільнення автоімунних патологічних механізмів [12].

З огляду на те, що дефіцит вітаміну D (ДВD) пов'язаний із загостренням Th1-опосередкованої імунної відповіді, на сьогодні з'явилися наукові праці, які досліджують роль вітаміну D в патогенезі розвитку ревматоїдного артриту (РА), а також роль дефіциту вітаміну D у прогресуванні та лікуванні РА.

РА є автоімунним захворюванням із складним каскадом патофізіологічних складових. При РА в основному уражаються синовіальна оболонка суглобів, яка інфільтрується нейтрофілами, макрофагами, Т- й В-лімфоцитами, дендритними клітинами, що веде до поступового її ушкодження [12, 13].

Результати досліджень, які мають на меті довести, що ДВD є чинником ризику розвитку РА, суперечливі. Проте й саме захворювання веде до зниження фізичної активності, іноді до інвалідизації, що є вагомим чинником розвитку ДВD. Епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти із РА мають низький рівень 25(OH)D та$1,25(OH)_2D_3$ у сироватці крові [14–16]. У 1987 році було обстежено 102 пацієнтів з РА й вивчалися 4 метаболіти вітаміну D протягом трьох місяців (листопад — січень). Згідно з результатами дослідження було встановлено вірогідно нижчий рівень 25(OH)D та $1,25(OH)_2D_3$ у сироватці крові пацієнтів з РА порівняно з контрольною групою [17].

В епідеміологічному проспективному дослідженні Iowa Women's Health Study було доведено, що високий рівень вживання вітаміну D асоціюється з нижчим ризиком розвитку РА [18]. Вчені виявили низький ризик РА незалежно від шляху надходження вітаміну D: чи то з продуктами харчування (ВР = 0,72; 95% ДІ 0,46–1,14; Р = 0,16), чи з харчовими добавками (ВР = 0,66; 95% ДІ 0,43–1,00; Р = 0,03). Дослідження проводилося із 1986 до 1997 р. та налічувало 41 836 жінок віком 55–69 років. Однак в іншому великому проспективному дослідженні, у якому налічувалося 180 000 жінок, спостереження тривали із 1980 по 2002 рік, не було встановлено зв'язку між високим рівнем вживання вітаміну D та зниженням ризику розвитку РА [19]. У дослідженні M.M. Nielen та співавт. також не виявлено зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із пізнім розвитком РА порівняно з групою здорових донорів [20].

В огляді літератури, проведеному P. Leventis та S. Patel, зазначається, що одномоментні дослідження, які містять велику кількість респондентів, підтверджують негативний вплив ДВD на розвиток РА, натомість маленькі дослідження не доводять впливу низького рівня вітаміну D на розвиток РА [21].

Проведене у Фінляндії дослідження серед 143 жінок з РА виявило найнижчі показники 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з високою активністю захворювання [22]. M. Cutolo та співавт. провели порівняння рівня 25(OH)D у сироватці крові жінок із РА, які проживають у Північній (Естонія, 64 пацієнтки) та Південній Європі (Італія, 53 хворі). Вчені дослідили, що в підгрупах з найнижчим рівнем 25(OH)D у сироватці крові реєструвалися високі показники активності РА (рівень 25(OH)D у сироватці крові корелював із показником DAS28) [23]. У спостереженні U.J. Haque та співавт. встановлено, що при загостренні РА (DAS28 вище від 2,6 бала) спостерігається негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками активності захворювання (DAS28, інтенсивністю больового синдрому та показником HAQ). Однак автори роботи не відзначили жодних взаємозв'язків між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками активності захворювання в пацієнтів із РА у фазі ремісії (DAS28 нижче від 2,6) [24].

У проведеному метааналізі G.G. Song та співавт. досліджували зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та активністю РА [25]. Вчені включили 8 доступних досліджень, які відповідали критеріям пошуку; 6 досліджень були одномоментними, два — типу «випадок — контроль». 7 досліджень демонстрували доведений зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та активністю РА за DAS28, а в одному спостереженні таких висновків вчені не отримали.

В іншому дослідженні, у якому брали участь 96 пацієнтів із РА, також не виявлено зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та активністю захворювання [17]. Лише в підгрупі хворих із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом була виявлена негативна кореляція між С-реактивним білком (СРБ) та $1,25(OH)_2D_3$ у сироватці крові. Автори статті обґрунтували виявлені зміни як реакцію вітаміну D на порушення метаболізму кісткової тканини.

Отже, в літературі виражені протилежні погляди на роль ДВD у розвитку та перебігу РА.

Тому метою роботи було вивчити вплив 25(OH)D у сироватці крові на активність захворювання в пацієнтів із РА.

Матеріали та методи

Були обстежені 93 пацієнти із РА віком від 27 до 80 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні ревматології Львівської обласної клінічної лікарні з приводу загострення РА. Дослідження проводилися протягом жовтня та листопада 2015 року. Серед оглянутих переважали жінки (74,2 %). Середній вік чоловіків становив 53,29 ± 12,06 року, а в жінок — 53,45 ± 11,16 року ($p > 0,05$). В усіх обстежених було діагностовано полісуглобову форму РА. У 72 (77,4 %) хворих діагностували серопозитивний варіант РА. Середня тривалість захворювання становила 8,59 ± 5,99 року.

Групу порівняння становили 227 практично здорових жителів Львівської області віком 20–85 років. Серед оглянутих переважали жінки (83,2 %). Середній вік чоловіків — 52,79 ± 14,44 року, жінок — 51,12 ± 13,72 року ($p > 0,05$).

Діагноз РА встановлювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» (2014) [26], Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах, «Ревматоїдний артрит» (2014) [27].

Усім пацієнтам проводили загальний і біохімічний аналіз крові, визначали рівень ревматоїдного фактора (РФ) і С-реактивного білка імунотурбідиметричним методом, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (А-ССР) за допомогою електрохемілюмінесцентного методу. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) вимірювали методом Вестергрена. Розраховували DAS28-ШОЕ за допомогою формули, що враховує показник ШОЕ та кількість набряклих і болючих суглобів за 28/28 шкалою (DAS28) [28, 29]. Рівень 25(OH)D у сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу. Дефіцит і недостатність вітаміну D (НВD) встановлювали згідно з класифікацією Міжнародного інституту медицини й Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, згідно з якою ДВD у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (нижче від 20 нг/мл); недостатність вітаміну D діагностують при рівні 25(OH)D у сироватці крові вище за 20 нг/мл та нижче від 30 нг/мл, а рівень 25(OH)D у сироватці крові в діапазоні 30–50 нг/мл відповідає нормі [30].

Усі клінічні дослідження виконували відповідно до вимог належної клінічної практики. Учасникам досліджень пояснювали умови дослідження, пропонували ознайомитися з «Листом інформації для пацієнта», підписували з ними письмову згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 6.0 та SPSS версія 17. Отримані результати подано у вигляді середнього значення й середньоквадратичного відхилення (M ± SD). Перевірку на нормальність розподілу вибірки здійснювали за тестом Колмогорова — Смирнова. Для перевірки гіпотези про рівність середніх значень двох груп змінної використовували критерій Стьюдента (t). Для оцінки зв'язку між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона (r). Нульова гіпотеза відкидалася при рівні $p \leq 0,05$ для кожного з використаних тестів.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що середній рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих з РА становив 19,18 ± 9,18 нг/мл. ДВD діагностувався в 54,9 % хворих, а НВD — у 37,6 % (рис. 1). Слід зауважити, що в 14,0 % хворих реєструвався тяжкий ДВD.

Не було встановлено вірогідної різниці середніх показників 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з РА порівняно з аналогічними даними практично здорових жителів Львівської області (контрольна група) (табл. 1). Але слід зазначити, що пацієнти з РА у 74,2 % випадків на момент огляду приймали препарати кальцію з вітаміном D, а обстежені особи групи порівняння таких медикаментів не приймали, що, ймовірно, пояснює невірогідну різницю в середніх показниках 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів з РА та практично здорового населення.

При вивченні середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із різним ступенем активності РА було виявлено, що у хворих з активністю III ступеня середній рівень 25(OH)D у сироватці крові був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим порівняно із тими, у кого хвороба перебігала з активністю I ступеня, пацієнти не відрізнялися за віком та ІМТ (табл. 2).

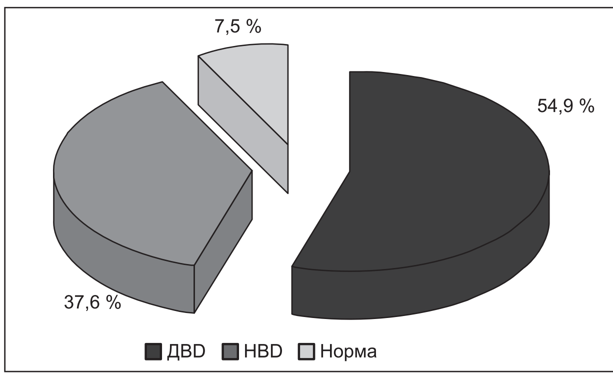


Рисунок 1. Діаграма розподілу пацієнтів із РА за статусом вітаміну D

Примітки: ДВD — дефіцит вітаміну D, НВD — недостатність вітаміну D.

Таблиця 1. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові та порівняльна характеристика пацієнтів з РА та осіб контрольної групи, M ± m

Показник	Пацієнти з РА, n = 93	Контрольна група, n = 227	p
Вік, роки	53,41 ± 11,33	51,40 ± 13,82	0,21
Ріст, см	162,87 ± 8,42	163,67 ± 7,37	0,40
Маса тіла, кг	70,15 ± 15,15	74,38 ± 14,12	0,02
ІМТ, кг/м^2	26,54 ± 5,78	27,74 ± 4,90	0,06
Кількість осіб які приймали препарати кальцію та вітаміну D, %	74,2	0	0,001
25(OH)D, нг/мл	19,18 ± 9,18	19,96 ± 9,89	0,51

Таблиця 2. Середні показники віку, ІМТ та 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів із РА залежно від ступеня активності захворювання, M ± SD

Показник	Активність захворювання		
	I ступінь	II ступінь	III ступінь
25(OH)D, нг/мл	22,59 ± 9,74	19,37 ± 8,65	16,55 ± 9,26*
Вік, роки	48,44 ± 10,34	54,45 ± 10,21	54,86 ± 13,22
ІМТ, кг/м^2	26,06 ± 4,44	26,87 ± 5,68	26,24 ± 6,76

*Примітка: * — вірогідна відмінність порівняно з показниками обстежених з активністю РА I ступеня (p < 0,05).*

Аналіз залежності показників функціональної недостатності суглобів від рівня 25(OH)D у сироватці крові не виявив вірогідної різниці між середнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові (21,15 ± 8,42 нг/мл у хворих з I ступенем та 17,98 ± 11,60 нг/мл — з III ступенем). Також не було отримано вірогідних відмінностей показника 25(OH)D у сироватці крові залежно від варіанта РА. Так, у хворих з РА та серопозитивним варіантом перебігу захворювання середній рівень 25(OH)D у сироватці крові становив 18,51 ± 8,87 нг/мл, а із серонегативним — 21,46 ± 10,06 нг/мл (p > 0,05).

При порівнянні рівня 25(OH)D у сироватці крові залежно від рентген-стадії захворювання у хворих з РА було встановлено, що найвищий рівень 25(OH)D у сироватці крові був у пацієнтів з I стадією захворювання (25,73 ± 8,29 нг/мл), що на 24,5 % вище за середній показник у хворих з II стадією — 19,43 ± ± 8,77 нг/мл та на 39,2 % — з III стадією захворювання — 15,62 ± 8,34 нг/мл (рис. 2).

Було проведено аналіз суглобового синдрому залежно від рівня 25(OH)D у сироватці крові. Виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та кількістю болючих суглобів пацієнта з РА (r = –0,21, p < 0,04), проте такої залежності не було встановлено щодо кількості набряклих суглобів (r = –0,20, p > 0,06).

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів з РА, які мали ускладнення (анемія, остеопороз), був 18,14 ± 10,26 нг/мл та вірогідно не відрізнявся від середнього показника в тих хворих, у яких РА перебігав без ускладнень, — 20,24 ± 8,13 нг/мл (p > 0,05).

При дослідженні середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) не було встановлено вірогідних відмінностей у середньому вмісті 25(OH)D у сироватці крові. Так, у обстежених із нормальними показниками МЩКТ середній рівень 25(OH)D у сироватці крові становив 20,14 ± 3,16 нг/мл, у пацієнтів з остеопенією — 24,22 ± 9,21 нг/мл, а в хворих з остеопорозом — 18,33 ±11,23 нг/мл (p > 0,05).

У хворих з РА та супутньою анемією показник 25(OH)D у сироватці крові був вірогідно нижчим — 16,51 ± 8,17 нг/мл порівняно з тими, у яких показник гемоглобіну (Hb) знаходився в межах норми, — 20,86 ± 9,44 г/л (p < 0,05). Також встановлено, що в пацієнтів з РА на тлі ДВD реєструються вірогідно нижчі показники Hb — 118,01 ± 16,72 г/л порівняно з тими обстеженими, які мають нормальний рівень 25(OH) D у сироватці крові, — 133,57 ± 18,97 нг/мл (p = 0,03) (рис. 3).

У подальшому також було проведено дослідження впливу рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з РА на маркери активності захворювання. Результати дослідження подано в табл. 3.

Згідно з отриманими результатами (табл. 3) встановлено, що в пацієнтів з РА показник DAS28-ШОЕ був вірогідно вищим у групі з ДВD порівняно з обстеженими, у яких рівень 25(OH)D у сироватці крові був у межах норми (6,87 ± 0,60 од. проти 6,0 ± 1,24 од., p = 0,03). Інші біохімічні показники активності РА мали лише тенденцію до зниження.

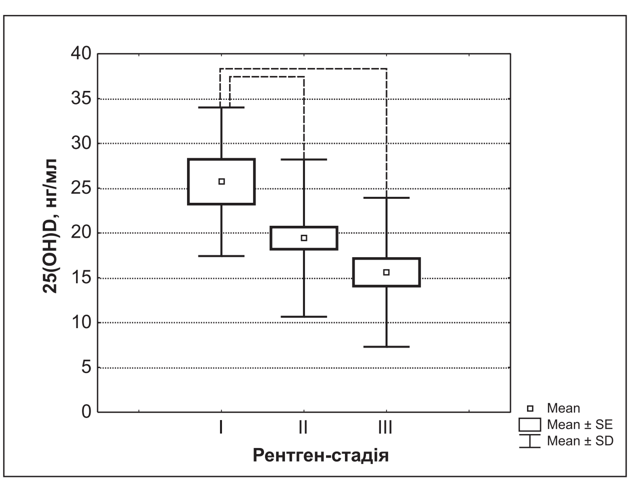


Рисунок 2. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із РА залежно від рентгенологічної стадії захворювання

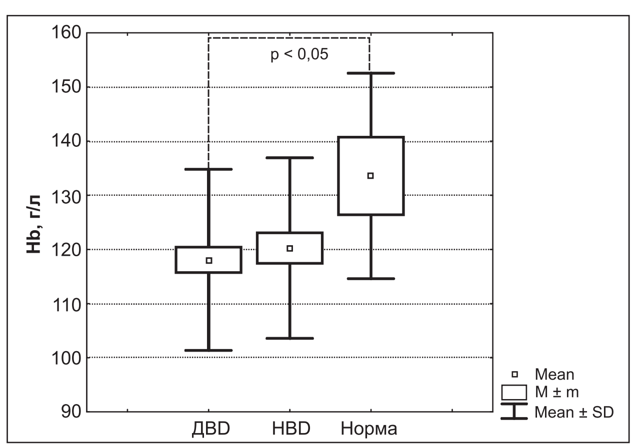


Рисунок 3. Середній рівень гемоглобіну в сироватці крові пацієнтів із РА залежно від статусу вітаміну D

Примітки: ДВD — дефіцит вітаміну D, НВD — недостатність вітаміну D.

Таблиця 3. Середній рівень показників маркерів активності РА залежно від статусу вітаміну D серед обстежених пацієнтів (M ± m)

Показник	ДВD, n = 51	НВD, n = 35	Норма, n = 7	F	p
ШОЕ, мм/год	30,75 ± 16,02	24,40 ± 14,90	24,86 ± 13,76	1,91	0,15
СРБ, мг/л	15,94 ± 16,95	10,99 ± 10,61	8,32 ± 12,10	1,36	0,26
DAS28-ШОЕ, од.	6,87 ± 0,60	6,45 ± 0,92	6,00 ± 1,24	**5,51**	**0,006**
РФ, МО/мл	114,73 ± 94,38	116,70 ± 95,26	87,62 ± 103,90	0,22	0,80
А-ССР, МО/мл	363,55 ± 324,87	485,58 ± 691,26	349,92 ± 370,48	0,42	0,66

***Примітки:** ДВD — дефіцит вітаміну D, НВD — недостатність вітаміну D.*

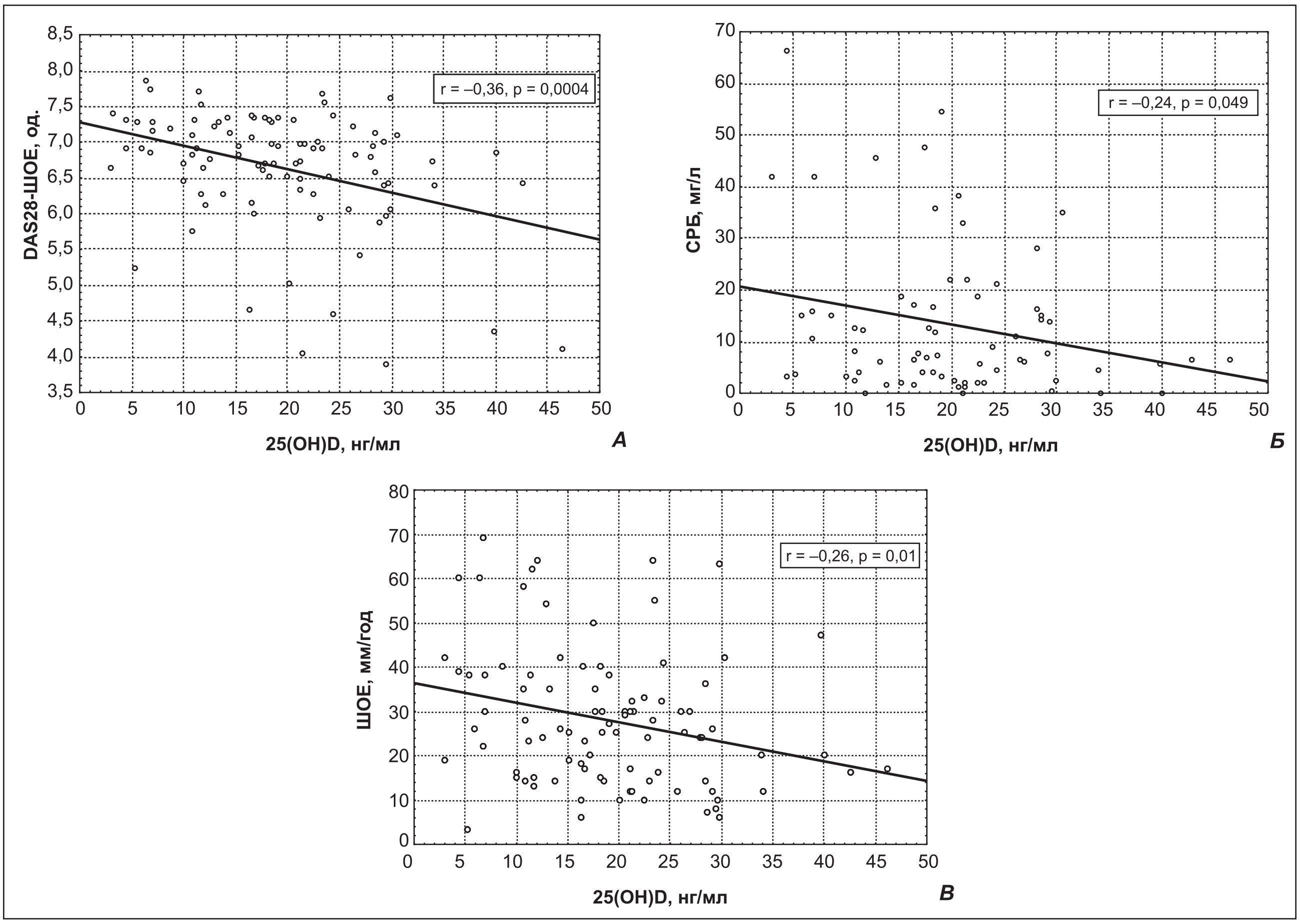


***Рисунок 4.** Регресійна крива, що описує зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками DAS28 (А, рівняння регресійної залежності: y = 7,2765 – 0,0328x), СРБ (Б, рівняння регресійної залежності: y = 20,6709 – 0,3674x) й ШОЕ (В, рівняння регресійної залежності: y = 36,3799 – 0,4409x) у пацієнтів із РА*

З огляду на отримані результати, відображені в табл. 4, наступним етапом було дослідження впливу рівня 25(OH)D у сироватці крові на маркери активності РА. З цією метою було використано регресійний аналіз. Результати подано на рис. 4 із зазначенням рівнянь лінійної регресії.

Згідно з отриманими даними встановлено, що у хворих з РА рівень 25(OH)D у сироватці крові впливає на деякі показниками активності хвороби. Зокрема, було виявлено негативний вірогідний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками DAS28-ШОЕ ($r = -0,36$, $p < 0,001$), ШОЕ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) та СРБ ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Проте не було встановлено такого зв'язку між показниками 25(OH)D у сироватці крові та рівнем РФ ($r = -0,07$, $p = 0,66$) і рівнем А-ССР ($r = -0,04$, $p = 0,77$).

Висновки

1. Виявлено високу частоту дефіциту й недостатності вітаміну D (54,84 та 37,63 % відповідно) у пацієнтів з полісуглобовою формою ревматоїдного артриту.
2. Встановлено негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та клінічними й біохімічними показниками активності ревматоїдного артриту.
3. Згідно з отриманими результатами дефіцит вітаміну D можна розглядати як один із чинників погіршання перебігу ревматоїдного артриту, що обгрунтовує введення препаратів вітаміну D у комплексну терапію ревматоїдного артриту для дослідження причиново-наслідкових зв'язків. ■

Список літератури

1. Alele J.D. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis / J.D. Alele, D.L. Kamen // Autoimmun. Rev. — 2010. — Vol. 9. — P. 137-139.
2. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis / M.F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79. — P. 362-371.
3. Cutolo M. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases / M. Cutolo, C. Pizzorni, A. Sulli // Autoimmun. Rev. — 2011. — Vol. 11. — P. 84-87.
4. Arnson Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations / Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 1137-1142.
5. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review / E. Peelen, S. Knippenberg, A.H. Muris [et al.] // Autoimmun. Rev. — 2011. — Vol. 10. — P. 733-743.
6. Suppressive effect of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 ontype I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis / M.C. Gauzzi, C. Purificato, K. Donato [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P. 270-276.
7. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cellstoenhance the development of Th2 cells / A. Boonstra, F.J. Barrat, C. Crain [etal.] // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167. — P. 4974-4980.
8. van Etten E. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts / E. van Etten, C. Mathieu // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2005. — Vol. 97. — P. 93-101.
9. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol / G. Penna, S. Amuchastegui, C. Cossetti [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 177. — P. 8504-8511.
10. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation // J. Immunol. — 2007. — Vol. 179. — P. 1634-1647.
11. Adorini L. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists / L. Adorini, G. Penna // Hum. Immunol. — 2009. — Vol. 70. — P. 345-352.
12. Gatenby P. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update / P. Gatenby, R. Lucas, A. Swaminathan // Curr. Opin. Rheumatol. — 2013. — Vol. 25, № 2. — P. 184-191.
13. Harris E.D. Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy / E.D. Jr. Harris // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1277-1289.
14. Induction of macrophage migration inhibitory factor in ConA-stimulated rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the P38 map kinase dependent signaling pathway / H.R. Kim, M.K. Park, M.L. Cho [et al.] // Korean J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 25. — P. 317-326.
15. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density / P. Aguado, M.T. del Campo, M.V. Garces [et al.] // Osteoporosis Int. — 2001. — Vol. 11. — P. 739-744.
16. Vitamin D and rheumatoid arthritis / I. Kostoglou-Athanassiou, P. Athanassiou, A. Lyraki, I. Raftakis, C. Antoniadis // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. – 2012. — Vol. 3. № 6. — P. 181-187.
17. Als O.S. Serum concentration of vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis / O.S. Als, B. Rils, C. Christiansen // Clin. Rheumatol. — 1987. — Vol. 6. — P. 238-243.
18. Vitamin D is associated with lower risk of rheumatoid arthritis in older women: results from the Iowa Women's Health Study / L.A. Merlino, J. Curtis, T.R. Mikuls [et al.] // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 72-77.
19. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women / K.H. Costenbader, D. Feskanich, M. Holmes [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 530-535.
20. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino / M.M. Nielen., D. van Schaardenburg, W.F Lems [et al.] // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54. — P. 3719-3720.
21. Leventis P. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis / P. Leventis, S. Patel // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 1617-1621.
22. Kroger H. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis / H. Kroger, I.M. Pentilla, E.M. Alhava // Scand. J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 22. — P. 172-177.
23. Vitamin D and rheumatoid arthritis: comment on the letter by Nielen et al. / M. Cutolo, K. Otsa, M. Yprus [et al.] // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56. — P. 1719-1720.
24. Haque U.J. Relationships among vitamin D, diseaseactivity, pain and disability in rheumatoid arthritis / U.J. Haque, S.J. Bartlett // Clin. Exp. Rheumatol. — 2010. — Vol. 28. — P. 745-747.
25. Song G.G. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis / Gwan Gyu Song, Sang-Cheol Bae, Young Ho Lee // Clin. Rheumatol. — 2012. — Vol. 31. — P. 1733-1739.
26. Наказ № 263 від 11.04.2014 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит».
27. Наказ № 263 від 11.04.2014 «Про затвердження адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Ревматоїдний артрит».
28. Aletaha D., Ward M.M., Machold K.P. et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states // Arthritis and Rheumatism. — 2005. — 52 (9). — 2625-2636.
29. The DAS28 Score. National Rheumatoid Arthritis Society. Available online: http://www.nras.org.uk/about_rheumatoid_arthritis/established_disease/managing_well/the_das28_score.aspx (accessed on 11 September 2011).
30. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: anedrocrine society clinical practice // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 011. — 96 (7). — 191-193.

Отримано 15.09.16

Поворознюк В.В.[1], Синенький О.В.[2]
[1]ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина
[2]Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина

Влияние дефицита витамина D на течение ревматоидного артрита

Резюме. Статья посвящена изучению влияния дефицита витамина D на течение ревматоидного артрита. Представлены обзор литературы и результаты собственных исследований. Было установлено, что у 54,9 % больных с РА диагностирован дефицит витамина D, а у 37,6 % — его недостаточность. У больных с активностью РА III степени уровень 25(OH)D в сыворотке крови был достоверно ниже по сравнению с теми, у кого болезнь протекала с активностью I степени (16,55 ± 9,26 нг/мл против 22,59 ± ± 9,74 нг/мл, р < 0,05). Установлена связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови больных с ревматоидным артритом и такими показателями активности заболевания: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (r = –0,26, p < 0,05), DAS28-СОЭ (r = –0,36, p < 0,001) и уровень

С-реактивного белка ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Согласно полученным результатам дефицит витамина D можно рассматривать как один из факторов ухудшения течения ревматоидного артрита, что обосновывает введение препаратов витамина D в комплексную терапию ревматоидного артрита для исследования причинно-следственных связей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, показатели активности, дефицит витамина D.

Povoroznyuk V.V.[1], Sinenky O.V.[2]
[1]SI «D.F. Chebotariov Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2]Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Influence of Vitamin D Deficiency on Rheumatoid Arthritis Course

Summary. The article deals with the influence of vitamin D deficiency on the course of rheumatoid arthritis. It encloses the review and the results of own researches. It was found that 54.9 % of the patients with rheumatoid arthritis had vitamin D deficiency, and 37.6 % — insufficiency. Serum 25(OH)D level was significantly lower in patients with the rheumatoid arthritis of III grade compared with the patients with the minimal activity (16.55 ± 9.26 vs 22.59 ± 9.74 ng/ml, $p < 0.05$). There was determined the correlation between serum 25(OH)D level and disease activity parameters: ESR ($r = -0.26$; $p < 0.05$), DAS28-ESR ($r = -0.36$; $p < 0.001$), and CRP ($r = -0.24$; $p < 0.05$). Vitamin D deficiency can be an important factor for worsening of rheumatoid arthritis. The effect of vitamin D supplementation in the complex therapy is needed to determine if a causal relationship exists.

Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, vitamin D deficiency.