

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ 25-ГИДРОКСИ-ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НА АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ¹Поворознюк В. В. (okfprodac@ukr.net), ²Синенький О. В. (synenkyu@i.ua)¹ ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина² Львовская областная клиническая больница, Львов, Украина

Витамин D имеет плейотропное действие на многочисленные физиологические процессы в организме человека, а его дефицит может привести к развитию и прогрессированию аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА). Поэтому целью работы было изучить связь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и маркерами активности РА.

Были обследованы 93 пациента с суставной формой РА. Проведенные исследования установили, что 54,8% пациентов с РА имеют дефицит витамина D, а 37,6% – его недостаточность. Установлена отрицательная достоверная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и показателями активности ревматоидного артрита (СРБ, СОЭ, DAS28). Дефицит витамина D увеличивает риск высокой активности ревматоидного артрита в три раза (ОР=3,00 (ДИ 95%: 1,01-8,86; p<0,05).

Таким образом, дефицит витамина D можно рассматривать как один из факторов ухудшения течения ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность заболевания, дефицит витамина D.

До недавнего времени считалось, что доминирующей функцией активной формы витамина D (кальцитриола) является его влияние на кальций-фосфорный гомеостаз, однако последние исследования доказали его плейотропное действие на многочисленные физиологические процессы [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев кальцитриол осуществляет свое влияние через рецепторы к витамину D (VDR), которые находятся в более сорока тканях-мишенях. Последние исследования доказали, что VDR находятся в первичных лимфоидных органах – тимусе и костном мозге, то есть в местах дифференциации клеток иммунной системы, а также в мононуклеарах, дендритных, антиген-несущих и активированных В-клетках, в CD4 + Т-клетках и нейтрофилах [3, 4, 5, 6]. Активация VDR в клетках иммунной защиты ведет к транскрипции генов и инициирует каскад процессов антипролиферативного и иммунорегулирующего направления [3].

Учитывая, что дефицит витамина D (ДВД) связан с обострением Th1-опосредованного иммунного ответа, появились научные работы, которые исследуют роль витамина D в патогенезе развития ревматоидного артрита (РА), а также изучают влияние ДВД в прогрессировании и лечении РА.

РА является аутоиммунным заболеванием со сложным каскадом патофизиологических составляющих. При РА в основном поражаются синовиальная оболочка суставов, которая инфильтрируется нейтрофилами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, что ведет к постепенному ее повреждению [7, 8]. Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день не установлены причины «неправильной» иммунной активации, однако доказано значение некоторых факторов риска, которые играют важную роль [9]. В частности, увеличивается количество публикаций, поддерживающих гипотезу, что гиповитаминоз D влияет на развитие РА [10, 11]. У пациентов с РА находят VDR в структуре фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, эндотелиальных клеток только в пораженных участках, а в здоровой синовиальной оболочке экспрессия генов отсутствует [12]. Существует мнение, что 1,25(ОН)2D3 подавляет процессы разрушения хряща через IL-1β-опосредованную продукцию металлопротеиназ матрикса, поэтому ДВД можно рассматривать как один из потенциальных

триггеров разрушения хрящевой ткани при РА [13].

Проведенные экспериментальные исследования (Santorna и соавторов, 2008) на животных, которым моделировали артрит, обусловленный нарушениями коллагена II типа, показали, что дополнительное введение в диету животных 1,25(ОН)2D3 предупреждает прогрессирование артрита до тяжелых форм [14].

Цель исследования: изучить связь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и маркерами активности заболевания у пациентов с РА.

Материалы и методы

Были обследованы 93 пациента с суставной формой РА в возрасте от 27 до 80 лет, которые находились на стационарном лечении в отделении ревматологии Львовской областной клинической больницы по поводу обострения заболевания. Исследования проводились в октябре и ноябре 2015 г.

Контролем послужила группа с 93 практически здоровыми обследованными Львовской области, которые принимали участие в эпидемиологических исследованиях в мае-июне 2010-2012 гг.

Среди осмотренных пациентов с РА преобладали женщины (74,2%). Средний возраст мужчин составил 53,29±12,06 лет, а женщин – 53,45±11,16 лет (p>0,05).

У 72 (77,4%) пациентов диагностировали сероположительный вариант РА. Согласно активности заболевания: 18 (19,35%) чел. имели I степень, 48 (51,61%) – II степень и 27 (29,03%) – III степень активности РА.

69 (74,2%) пациентов принимали препараты кальция и витамина D до поступления в стационар.

Всем пациентам проводили общий и биохимический анализ крови, определяли уровень ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (А-ССР) с помощью проточной цитофлуориметрии. Уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) измеряли методом Вестергрена. Рассчитывали DAS28-СОЭ с помощью формулы, которая учитывает показатель СОЭ и количество отекающих и болезненных суставов по 28/28 шкале (DAS28) [15, 16].

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови измеряли с помощью электрохемиллюминесцентного метода. Дефицит и недостаточность витамина D устанавливали согласно классификации Международного Институ-

та медицины и Комитета эндокринологов по созданию протоколов по клинической практике, согласно которой ДВД у детей и взрослых рассматривается как клинический синдром, обусловленный низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови (ниже 20 нг/мл); недостаточность витамина D (HBD) диагностируют при уровне 25(ОН)D в сыворотке крови выше 20 нг/мл и ниже 30 нг/мл, а уровень 25(ОН)D в сыворотке крови в диапазоне 30-50 нг/мл соответствует норме [15].

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов в зависимости от активности заболевания представлена в табл. 1.

Таблица 1. – Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов с РА в зависимости от активности заболевания

Показатель	Активность заболевания, степень		
	I (n=18)	II (n=48)	III (n=27)
Возраст, лет	48,44±10,34	54,46±10,21	54,85±13,22
Длительность заболевания, годы	8,67±4,55	9,22±6,72	7,40±5,46
Длительность утренней скованности, мин.	83,33±65,00	177,36±125,17	193,13±127,83
Количество болезненных суставов	48,78 ±9,56	49,14 ± 12,0	53,23±9,55
Количество отекающих суставов	36,40±17,35	40,98±15,99	41,67±13,69
Средняя доза метотрексата, мг	12,72±2,93	11,16±2,59	12,12±2,86
Средняя доза преднизолона, мг	7,25±4,84	9,12±3,74	11,70±6,07*
СОЭ, мм/ч	12,83±7,03	23,77±9,44***	45,37±12,79***
СРБ, мг/л	4,22±3,67	16,76±23,86**	69,60±101,64**
DAS28-СОЭ, од.	6,13±0,61	6,71±0,70*	6,89±1,03**
Hb, г/л	127,28±14,38	122,73±16,46**	110,52±16,50**

Примечание – достоверная разница показателя по сравнению с группой пациентов, у которых была I степень активности РА (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Клиническое исследование выполняли в соответствии с требованиями Надлежащей Клинической Практики. Пациенты знакомились с «Информационным письмом для пациента», подписывали письменное согласие на участие в исследовании.

При анализе использовали пакеты программ "Statistica 6.0". Полученные результаты представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух групп использовали критерий Стьюдента (t). Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Пирсона (r). Относительный риск (ОР) вычисляли на основе таблиц кросс-табуляции по формуле: $VP = (a/A)/(c/B)$. Для каждого из этих показателей в отдельности определяли доверительный интервал (ДИ 95%). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне $p \leq 0,05$ для каждого из использованных тестов.

Результаты и обсуждение

Исследование уровня 25(ОН)D в сыворотке крови пациентов с РА установило, что у 54,8% пациентов диагностируется ДВД, у 37,6% – НВД, а у 14,0% обследованных обнаружен тяжелый ДВД (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ниже 10нг/мл) (рис. 1).

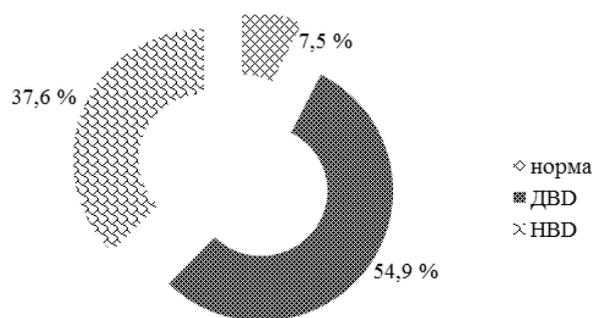


Рисунок 1. – Диаграмма распределения пациентов с РА согласно уровню 25(ОН)D в сыворотке крови

При сравнении среднего уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с РА и в группе контроля не было установлено достоверных различий в среднем уровне витамина D. Однако при детальном анализе выходных показателей установлено, что пациенты в группе с РА имели достоверно меньшую массу тела и индекс массы тела по сравнению с группой контроля. 74,2% пациентов с РА принимали препараты кальция и витамина D (табл. 2). Указанные различия существенно влияют на показатели 25(ОН)D в сыворотке крови.

Таблица 2. – Сравнительная характеристика обследованных пациентов с РА и из группы контроля

Показатель	Пациенты с РА, n=93	Контрольная группа, n=93	P
возраст, л	53,41±11,33	51,37±12,71	-
рост, см	162,87±8,42	163,15±7,34	-
вес, кг	70,15±15,15	75,16±13,25	0,02
индекс массы тела, кг/м ²	26,54±5,78	28,20±4,43	0,03
Количество обследованных, принимающих препараты витамина D, %	74,2	0	0,001
25(ОН)D, нг/мл	19,18±9,18	18,87±8,91	-

Изучение среднего уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с разной степенью активности РА показало, что у пациентов с I степенью активности РА показатель 25(ОН)D в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с таковым у обследованных с III степенью (22,59±9,74 против 16,55±9,26 нг/мл) ($p < 0,05$), и существенно не отличался от аналогичного показателя у пациентов со II степенью активности РА (19,4±8,6 нг/мл) ($p > 0,05$).

По результатам исследования установлено, что риск иметь высокую активность РА достоверно увеличивается при уровне 25(ОН)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (ОР=3,00 (ДИ 95%: 1,01-8,86; $p < 0,05$).

При изучении лабораторных маркеров активности РА установлена взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и показателями DAS28-СОЭ ($r = -0,36$, $p < 0,001$), СОЭ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и СРБ ($r = -0,24$, $p = 0,05$) (рис. 2). Не было установлено такой связи между уровнем РФ и 25(ОН)D в сыворотке крови ($r = -0,07$, $p = 0,66$) и А-ССР и 25(ОН)D в сыворотке крови ($r = -0,04$, $p = 0,77$).

Полученные результаты соответствуют данным других исследователей, а именно, Patel S. и соавт. установили зависимость между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови пациентов с ранним воспалительным артритом и показателями СРБ, DAS28, опросника HAQ и количеством болезненных суставов [18]. Проведенное исследование в Финляндии среди 143 женщин, страдающих РА, выявило самые низкие

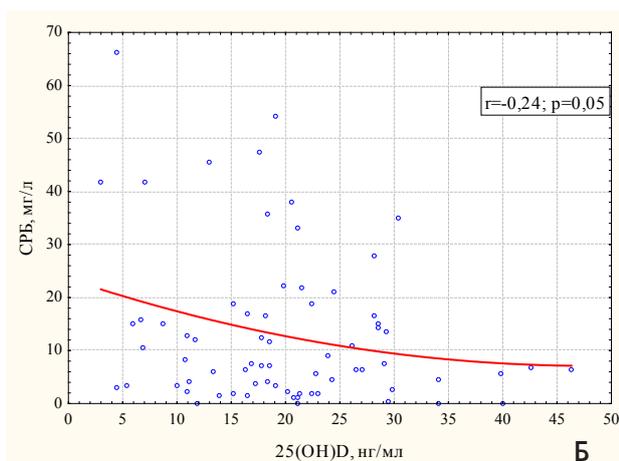
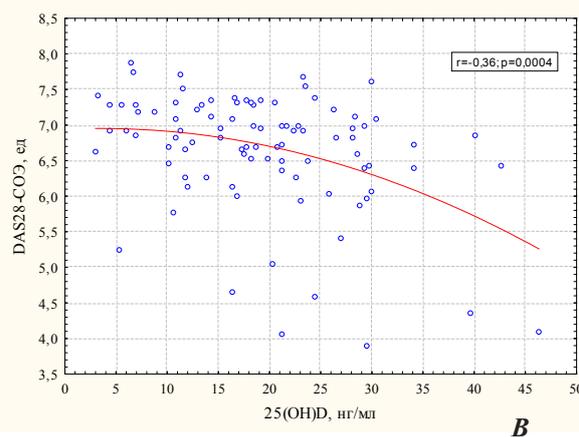
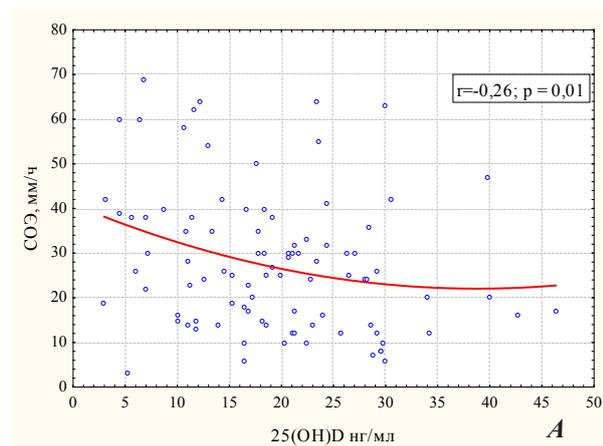


Рисунок 2. – Диаграмма коррелирующих взаимосвязей между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями COЭ (А), СРБ (Б) и DAS28-COЭ (В) у пациентов с РА

не отметили никаких взаимосвязей между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями активности заболевания у пациентов с РА в фазе ремиссии (DAS28 ниже 2,6) [20].

Выводы

1. Имеются достоверные коррелирующие взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями активности ревматоидного артрита: DAS28-COЭ ($r = -0,36$, $p < 0,001$), COЭ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и СРБ ($r = -0,24$, $p < 0,05$).
2. Дефицит витамина D увеличивает риск высокой активности ревматоидного артрита в три раза по сравнению с группой пациентов с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови более 20 нг/мл (ОР=3,00 (ДИ 95%: 1,01-8,86; $p < 0,05$)).
3. Таким образом, дефицит витамина D можно рассматривать как один из факторов, способствующих ухудшению течения ревматоидного артрита, который обосновывает введение препаратов витамина D в комплексную терапию ревматоидного артрита для исследования их причинно-следственных связей.

показатели 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с высокой активностью заболевания [19]. В наблюдении Naqre U.J. и соавт. установлено, что при обострении РА (DAS28 выше 2,6 баллов) наблюдается отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и с показателями активности заболевания (DAS28, интенсивностью болевого синдрома с показателем HAQ). Однако авторы

Литература

1. Arnson, Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations // Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1137-1142.
2. Holick, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutrition. – 2004. – Vol. 6. P. 1678-1688.
3. Wen, H. Vitamin D, Immunoregulation, and Rheumatoid Arthritis / H. Wen, J.F. Baker // Journal of Clinical Rheumatology. 2011. – Vol. 17 (2). P. 102-107.
4. Arnson, Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations / Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1137-1142.
5. Vitamin D3: a helpful immunomodulator / M. Di Rosa [et al.] // Immunology. – 2011. – Vol. 134. – P. 123-139.
6. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 38. – P. 125-139.
7. Harris, E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. P. 1277-1289.

Literatura

1. Arnson, Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations // Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1137-1142.
2. Holick, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutrition. – 2004. – Vol. 6. P. 1678-1688.
3. Wen, H. Vitamin D, Immunoregulation, and Rheumatoid Arthritis / H. Wen, J.F. Baker // Journal of Clinical Rheumatology. 2011. – Vol. 17 (2). P. 102-107.
4. Arnson, Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations / Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1137-1142.
5. Vitamin D3: a helpful immunomodulator / M. Di Rosa [et al.] // Immunology. – 2011. – Vol. 134. – P. 123-139.
6. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 38. – P. 125-139.
7. Harris, E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. P. 1277-1289.

8. Induction of macrophage migration inhibitory factor in ConA-stimulated rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the P38 map kinasedependent signaling pathway // H.R. Kim, [et al.] // Korean. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 25. – P. 317–326.
9. Cutolo, M. Vitamin D, immunity and lupus // M. Cutolo, K. Otsa // Lupus. – 2008. – Vol. 17. P. 6-10.
10. Kiran, G. Vitamin D and rheumatoid arthritis: is there a link? / G. Kiran, D. // Debashish Int. J. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 11. – P. 206-211.
11. Cantorna, M.T. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 2000. – Vol. 223. – P. 230-233.
12. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes / L.C. Tetlow [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58. – P. 118-121.
13. Tetlow, L.C. The effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on matrix metalloproteinase and prostaglandin E2 production by cells of the rheumatoid lesion / L.C. Tetlow, D.E. Wooley. // Arthritis Res. – 1999. – Vol. 1. – P. 63-70.
14. Cantorna, M.T. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis / M.T. Cantorna, C.E. Hayes, H.F. DeLuca // J. Nutr. 1998. – Vol. 128. – P. 68–72.
15. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states / D. Aletaha [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – 52. – 9. P. 2625–2636.
16. 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)
17. Holick M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 191–193.
18. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis / S. Patel, T. Farragher, J. Berry et [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 2143-2149.
19. 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.
20. Haque U.J. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis / U.J. Haque, S.J. Bartlett // Clin. Exp. Rheumatol. – 2010. – Vol. 28. - P. 745-7.

INFLUENCE OF SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D LEVEL ON THE DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

¹ Povoroznyuk V. V., ² Synenky O. V.

¹ State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Health Care Institution "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Vitamin D has a pleiotropic effect on many physiological processes in the human body, and its deficiency can lead to the development and progression of autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA).

The aim of the study was to study the influence of blood 25(OH)D level on the markers of RA activity.

93 patients were examined with the articular form of RA. It has been found out that 54.8% patients with RA had vitamin D deficiency, and 37.6% vitamin D insufficiency. The significant negative correlation between blood 25(OH)D level and the markers of rheumatoid arthritis activity (DAS28, ESR, CRP) has been determined. Vitamin D deficiency increases 3-fold the risk of the high activity of rheumatoid arthritis (RR = 3.00 (95% CI: 1.01-8.86, p<0.05)).

Thus, vitamin D deficiency can be considered as one of the factors of rheumatoid arthritis progression.

Keywords: rheumatoid arthritis, disease activity, vitamin D deficiency.

Поступила: 27.04.2016

Отрецензирована: 16.05.2016