

Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients

L. Khimion¹, I. Klymas¹, M. Zavalova¹, M. Matuykha², V. Trophanchuk², T. Lebedieva²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Family Medicine Department, Kyiv

²Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Clinical Hospital», Kyiv

Recently, in the scientific world, interest in vitamin D has increased significantly, which has a healthful effect on the human body. To date, more than 30 000 scientific studies have been conducted on the study of the properties of vitamin D. It is known that rheumatoid arthritis patients (RA) often have a wide range of concomitant diseases and metabolic disorders. Current studies indicate that most RA patients have deficiency and insufficiency of vitamin D. At the same time, there is evidence that the degree of the RA activity may have a definite influence on the ability of the body to intake vitamin D. The article presents modern literary data of the vitamin D role in homeostasis, the relationship between vitamin D and the autoimmune process in RA, and the results of own studies and analysis of the prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D in RA patients. *The objective:* to assess the vitamin D status in RA patients and to study the prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D in RA patients.

Materials and methods. We enrolled 30 RA patients, the age of 28–46 years old, 24 female and 6 male, who signed an informed consent to participate in the study. The control group was 20 people (13 female and 7 male) aged 24–44 years, without autoimmune pathology, inflammatory conditions and diseases, and signed an informed consent to participate in the study. At the time of the survey RA patients and the control group did not receive any vitamin D medications.

For all patients and the control group carried out the thorough physical and laboratory examination. For evaluate vitamin D status, the M.F. Holick et al. (2011) classification was used, according to which the level of blood serum 25(OH)D is 75–375 nmol/L is considered as normal, the level of 50–75 nmol/L – as an insufficiency of vitamin D and the level below 50 nmol/L – as vitamin D deficiency. The statistical analysis was conducted on the personal computer by the Microsoft Excel and Statistica 10.0 programs. The average values (M), the standard deviation (s) and the reliability of statistical indicators (p). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results. 22 (73.33%) RA patients showed a decrease 25(OH)D level in serum. Vitamin D insufficiency was in 8 (26.67%) patients, 25(OH)D level in blood serum was 42.63±2.13 nmol/L. Vitamin D deficiencies in 17 (56.67%) RA patients, 25(OH)D level was 35.29±8.99 nmol/L. The normal values of vitamin D were in 8 (26.67%) RA patients, 25(OH)D level was 83.5±8.45 nmol/L.

In 18 (90.00%) persons of control group the 25(OH)D was normal – 105.67±7.62 nmol/L. In 2 (10.00%) persons of control group the 25(OH)D was 69.05±3.47 nmol/L, which corresponds to vitamin D insufficiency. There was no vitamin D deficiency in the control group.

The increased C-reactive protein (C-RP) was in 15 (50.00%) RA patients. The middle C-RP was 300.15 nmol/L (Min 62.9 nmol/L; Max 653.5 nmol/L). We conducted the analysis of comparing the levels of 25(OH) D with the degree of RA disease activity by DAS28-CRP. In RA patients with III degree of activity the average level of 25(OH)D was 45.00±24.16 nmol/L and was significantly lower than in RA

patients with I degree of activity, whose the average level of 25(OH)D was 55.73±20.06 nmol/L (p<0.05). The average level of 25(OH)D in serum in RA patients with II degree of activity was 59.50±29.12 nmol/L.

The level of serum ionized calcium in both studied groups were within the normal range and evaluate 2.38±0.27 mmol/L in RA patients and 2.43±0.18 mmol/L in the control group.

Conclusions. The lowered levels of vitamin D in RA patients are found to be significantly more frequent than in the control group which equal in sex and age (p<0.001). The vitamin D insufficiency was found in 26.67% RA patients and in 10.00% control group (p<0.05). The vitamin D deficiency has been reported in 56.67% RA patients and has not been observed in the control group. There is a correlation between vitamin D deficiency and RA activity. There was a negative correlation between the vitamin D level and the degree of RA activity by the DAS28-CRP (r=-0,87; p<0,05). The vitamin D deficiency should be considered as a predictor of RA activity, which allows recommending the vitamin D medications as an additional therapy in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency.

The most active vitamin D molecular species are Ergocalciferol (vitamin D₂) and cholecalciferol (vitamin D₃). For the first time, vitamin D deficiency described in the writings by Soranus of Ephesus (98–138 AD) and the ancient physician of Galen (131–211 AD). In 1918, the doctor Edward Mellanby in experiments on dogs showed that cod fat acts as a means anti-rachitic due to the presence in it of a certain vitamin [25]. In 1924, A. Hess and M. Weinstock during the action of ultraviolet rays whis wavelength 280–310 nm on vegetable oils received the first vitamin D₁-ergosterol. In 1928, Adolf Windaus received the Nobel Prize in Chemistry for the discovery of 7-dehydrocholesterol, a precursor of vitamin D, and in 1937 he isolated from the surface layers of the pig skin 7-dehydrocholesterol, which at ultraviolet radiation became an active vitamin D₃ [30].

Almost 80 years were needed to re-open vitamin D in the human body, as a hormone. In 1998, Hector F. DeLuca et al. (University of Wisconsin-Madison) described the presence of specific vitamin D receptors not only in target-tissues (intestines, bones, kidneys), but also in other tissues of the body. The identification of vitamin D receptors in cancer cells indicated wider functions of vitamin D than regulation of calcium metabolism and osteogenesis. There were found that vitamin D simulates secretion of insulin, thyroid hormones, parathormone during different researches. Thus, adequate vitamin D₃ photosynthesis in the skin started to regarded as an important anti-carcinogenic factor, and as an additional factor in the fight against obesity and glucose tolerance.

Sources and metabolism of vitamin D

It is known, that vitamin D (in particular, its two most significant forms) has endogenous and exogenous origin in the human body. The main source of vitamin D is cholecalciferol

(vitamin D₃), which is constantly formed in the skin under the action of ultraviolet rays. In much less it comes from food (liver of fish, milk). The source of vitamin D₂ (calciferol) in the body is food. Thus, in 1931, A. Scheunert experimentally proved that the active form of vitamin D₂ (ergocalciferol) is formed as a result of irradiation in the ultraviolet spectrum of yeast and edible fungi [27].

Endogenous vitamin D₃ synthesis occurs in the skin under the action of ultraviolet radiation (wavelength 290–320 nm) in the composition of the sunlight. The epidermis and derma contain the natural provitamin D (7-dehydrocholesterol), which, under the influence of ultraviolet radiation, is converted into provitamin D₃. Further, during the day, the skin temperature contributes to the transformation of provitamin D₃ into vitamin D₃. Vitamin D₃, in turn, binds to the circulating carrier protein (vitamin D-binding protein) and enters the bloodstream. In the liver, by hydroxylation in the 25th position, vitamin D is converted into 25-oxycholecalciferol (25-OH-D₃). Subsequently, in a complex of vitamin D-binding protein, it is transported to the kidneys, where, with the participation of parathormone, the final phase of activation of vitamin calcitriol-1.25-dihydroxycholecalciferol (1.25(OH)₂D₃) occurs. Today, 1.25(OH)₂D₃ is considered a potent kidney hormone of the steroidal structure. It subsequently interacts with many target organs throughout the body by binding to the nuclear receptor of vitamin D [2]. The amount of vitamin D, which synthesized by sunlight, depends not only on the wavelength, but also on the pigmentation of the skin and the level of contamination the atmosphere. Also, the bioavailability of vitamin D depends on age and it decreases with age [15]. It has been established that in people 65 years old and older observed a fourfold decrease in ability formation of vitamin D₃ in the skin. In the winter, vitamin D deficiency occurs more often than in the summer [18].

Absorption of vitamin D occurs predominantly in the proximal small intestine in the presence of bile acids. After absorption, cholecalciferol is present in the chylomicrons in free form and partly in the form of ether. In the blood, most of it is in a bound state with gamma-globulins and albumins. Deposition of vitamin D is largely in the adipose tissue, as well as in the skin, muscle and liver. The main processes of biotransformation occur in the skin, liver, kidneys [4].

The functions of vitamin D in the human body

As previously established, the action of 1.25(OH)₂D on the intestine, bone, and kidneys is to increase the permeability of the intestinal epithelium for calcium and phosphorus. This is increasing the absorption of calcium, as well as the mobilization of calcium from bones, establishing an adequate concentration of calcium and phosphorus in extracellular fluid to ensure normal bone mineralization. Vitamin D also affects the differentiation of cells and prevents their proliferation. It was found that 1 α -hydroxylation of 25(OH)D occurs not only in the kidneys, but also in many other tissues. The extra-kidney-synthesized 1.25(OH)₂D acts as an autocrine agent with cell-specific functions, such as inhibition of cell proliferation, cell differentiation stimulation and immune regulation. Most biological actions of 1.25(OH)₂D are due to interaction with nuclear receptors of vitamin D, which are located on cellular and nuclear membranes. The expression of these receptors is found in a variety of tissues and cells, in particular in epidermal, hematopoietic, and many cancer cells.

Nuclear receptors of vitamin D are also present on many cells of the immune system, including antigen presenting cells (monocytes / macrophages, dendritic cells). In a number of modern studies were founding that 1.25(OH)₂D actively participates in the regulation of immunogenesis and cellular

proliferation [19]. In particular, it inhibits antigen-induced proliferation of T-cells, production of cytokines, suppresses the development of helper T-cells of type 1 (Th-1) in the depending on the concentration of IL-1. The low IL-1 concentration stimulates proliferation of T-helpers almost 50 times, the optimal concentration inhibits induction and proliferation; the elevated IL-1 concentration increases the induction but blocks the proliferation of T helper cells. Suppressing the development of helper T-cells of type 1 (Th-1), vitamin D can thereby stimulate the development of Th-2-cells, which can be used in the treatment of autoimmune diseases [24]. Also, 1.25(OH)₂D and its analogs suppress differentiation and maturation of dendritic cells, transforming them into antigen presenting cells that play a key role in inducing a T-mediated immune response.

Assessment of vitamin D status

The extra-kidney activity of 1.25(OH)₂D depends on the serum level 25(OH)D. The serum level of 25(OH)D does not directly reflect the supply of vitamin in the tissues of the body, but it can show the total amount of vitamin D, which produced in the skin and consumed with food and supplements [11, 16]. It is generally accepted to use the classification M.F. Holick et al. (2011) for the assessment of vitamin D status.

In accordance with this classification:

- the 25(OH)D blood serum level 75–375 nmol/L is considered as normal;
- the level 50–75 nmol/L is insufficient vitamin D;
- the level below 50 nmol/L is vitamin D deficiency.

Research of vitamin D in RA patients

RA patients the often have a wide range of concomitant diseases and metabolic disorders [3, 10]. Current studies indicate that vitamin D deficiency and insufficiency are observed in most RA patients. At the same time, there is evidence that the degree of activity of the RA may have a certain effect on the ability of the body to uptake vitamin D [6, 7].

The researches conducted by guidance of prof. V.V. Povoroznyuk in 2016, showed a negative correlation between the level of 25(OH)D in serum and clinical and biochemical parameters of RA activity [6, 7]. The interest of researchers in insufficiency and deficiency of vitamin D is also due to the impact on the course and prognosis of the disease and on the quality of life of RA patients.

Regarding RA epidemiology, the rates of morbidity in the world are relatively stable and vary in the range from 0.5% to 1.0% [16], in particular, there is evidence of a higher prevalence of RA among the inhabitants of the northern countries compared to the southern ones, which may be with vitamin D by influence of ultraviolet radiation. For example, in Finland it makes up 0.8%, in Italy 0.3% [14].

Costenbader K.H., Feskanich D. et al. (2008) have shown that a well-balanced diet does not always ensure adequate vitamin D intake, as it is contained in a limited amount of foods, in particular in the form of D₂ – of plant origin, D₃ – of animal origin [13]. Vitamin D deficiency is contributing to insufficient food intake, limitation of sunlight, and violation of vitamin D digestibility due to disease [29]. An additional dose of vitamin D and sufficient insolation helps to reduce the signs of inflammation somewhat, prolong remission, and reduce the risk of disability in RA patients. The role of vitamin D in the development of autoimmune pathological response differs from its role in the normal function of the immune system. It has been established that vitamin D activates T-lymphocytes, but excessive activation of T-cells in RA patients does not occur because the disease regulates the release of proinflammatory cytokines, reducing their formation [24, 19].

The study, which conducted within the framework of the Iowa Women's Health Study (IWHS) and published in 2003, in the Journal of Rheumatology, examined the consumption of vitamin D in food and dietary supplements by the questionnaires before the start of RA. An attempt was made to link the consumption of vitamin D and the incidence of RA in older women. The results of the study support the view that vitamin D plays an important role in preventing RA. The study included about 41000 women aged 55–69 who had no history of RA. During the 11 years of observation, which included routine measurements of level 25(OH)D, 152 new cases of RA were confirmed. The consumption of vitamin D and calcium was assessed using questionnaires. The findings of researchers indicated a negative correlation between higher intake of vitamin D and the risk of developing RA, particularly in patients taking vitamin D supplements, and there was no association between calcium intake and the risk of developing RA. There was also an increased risk of RA among older women with lower 25(OH)D levels, but researchers note that the findings are preliminary. Separate new studies suggest that there is not enough data to confirm the low levels of vitamin D in serum as a risk factor for RA development [26].

Also, the researchers studied another factor: the effect medication of RA on calcium metabolism. It is known that glucocorticoids, in particular, prednisolone, in long-term administration, have a negative effect on calcium metabolism, reduce the effect of vitamin D on absorption of Ca^{2+} in the intestinal cavity and cause secondary osteoporosis, steroid myopathy, pathological bone fractures. Therefore it is recommended the prophylaxis of osteoporosis, especially in patients with risk factors (genetic predisposition, elderly age, postmenopausal period, inadequate protein and calcium intake, excessive smoking and alcohol use, decreased physical activity).

Thus, in one of the studies conducted on the basis of the Institute of Biochemistry, Paladin National Academy of Sciences of Ukraine and published in 2016, in the European Review for Medical and Pharmacological Sciences, was evaluated the effectiveness of vitamin D_3 and its combined action with vitamin E in the correction of phagocytes functions disorders caused by chronic glucocorticoid use. The appointment of prednisolone was accompanied by a deficiency of vitamin D_3 and decompensation of the function of phagocytes associated with antimicrobial activity. The combined use of vitamin D_3 with prednisolone and, to a greater extent, its combination with α -tocopherol partially restores the function of phagocytes. Thus, vitamin D_3 and α -tocopherol can prevent immunosuppressive effects of prednisolone by increasing the effectiveness of phagocytosis oxygen-dependent mechanisms and increasing the functional activity of phagocytic cells [28].

The objective: to assess the vitamin D status in RA patients and to study the prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D in RA patients.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the Family Medicine Department of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education on the basis of the Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Clinical Hospital» in 2017. The study included 30 RA patients aged 28–46 years old, 24 female and 6 male (80.0% and 20.0% respectively), who signed an informed consent to participate in the study. The control group was 20 people, 13 female and 7 male (65.0% and 35.0% respectively), aged 24–44 years old, without autoimmune pathology, inflammatory conditions and diseases, and signed an informed consent to participate in the

study. At the time of the survey RA patients and the control group did not receive any vitamin D medications.

For all patients and the control group carried out the thorough physical and laboratory examination. For evaluate vitamin D status, the M.F. Holick et al. (2011) classification was used, according to which the level of blood serum 25(OH)D is 75–375 nmol/L is considered as normal, the level of 50–75 nmol/L – as an insufficiency of vitamin D and the level below 50 nmol/L – as vitamin D deficiency. The statistical analysis was conducted on the personal computer by the Microsoft Excel and Statistica 10.0 programs. The average values (M), the standard deviation (s) and the reliability of statistical indicators (p). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

By results of our study, 22 (73.33%) RA patients showed a decrease 25(OH)D level in serum. Vitamin D insufficiency was in 8 (26.67%) patients, 25(OH)D level in blood serum was 42.63 ± 2.13 nmol/L. Vitamin D deficiency in 17 (56.67%) RA patients, 25(OH)D level was 35.29 ± 8.99 nmol/L. The normal values of vitamin D were in 8 (26.67%) RA patients, 25(OH)D level was 83.5 ± 8.45 nmol/L.

In 18 (90.00%) persons of control group the 25(OH)D was normal – 105.67 ± 7.62 nmol/L. In 2 (10.00%) persons of control group the 25(OH)D was 69.05 ± 3.47 nmol/L, which corresponds to vitamin D insufficiency. There was no vitamin D deficiency in the control group.

The increased C-reactive protein (C-RP) was in 15 (50.00%) RA patients. The middle C-RP was 300.15 nmol/L (Min 62.9 nmol/L; Max 653.5 nmol/L). We conducted the analysis of comparing the levels of 25(OH)D with the degree of RA disease activity by DAS28-CRP. In RA patients with III degree of activity the average level of 25(OH)D was 45.00 ± 24.16 nmol/L and was significantly lower than in RA patients with I degree of activity, whose the average level of 25(OH)D was 55.73 ± 20.06 nmol/L ($p < 0.05$). The average level of 25(OH)D in serum in RA patients with II degree of activity was 59.50 ± 29.12 nmol/L.

The level of serum ionized calcium in both studied groups were within the normal range and evaluate 2.38 ± 0.27 mmol/L in RA patients and 2.43 ± 0.18 mmol/L in the control group.

CONCLUSIONS

1. The lowered levels of vitamin D in RA patients are found to be significantly more frequent than in the control group which equal in sex and age ($p < 0.001$).
2. The vitamin D insufficiency was found in 26.67% RA patients and in 10.00% control group ($p < 0.05$).
3. The vitamin D deficiency has been reported in 56.67% RA patients and has not been observed in the control group.
4. There was a correlation between vitamin D deficiency and RA activity. There was a negative correlation between the vitamin D level and the degree of RA activity by the DAS28-CRP ($r = -0.87$; $p < 0.05$).
5. The vitamin D deficiency should be considered as a predictor of RA activity, which allows recommending the vitamin D medications as an additional therapy in RA patients.

Prospects for further research. Today, the role of vitamin D in the development and progression of RA has not yet been fully studied, but there is a certain correlation between vitamin D deficiency and RA activity. It is worth considering cholecalciferol not only as a nutrient supplement for the prevention of rachitis in children, but also as well as an important autocrine agent to maintain an adequate concentration in the serum of blood, it is necessary to pay attention.

Статус вітаміну D у пацієнтів із ревматоїдним артритом

Л.В. Хіміон, І.В. Климаць, М.Д. Зав'ялова, М.Т. Матюха, В.В. Трофанчук, Т.О. Лебедева

Останнім часом у науковому світі значно підвищився інтерес до вітаміну D, який справляє оздоровчу дію на організм людини. На сьогодні проведено більше 30 тис. наукових досліджень, присвячених вивченню властивостей вітаміну D. Відомо, що пацієнти з ревматоїдним артритом (РА) часто мають широкий спектр супутніх захворювань та метаболічних порушень. Сучасні дослідження відзначають, що у більшості хворих на РА спостерігається дефіцит та недостатність вітаміну D. У той самий час існують дані, що ступінь активності перебігу РА може впливати на здатність засвоєння організмом вітаміну D. У статті наведені сучасні літературні дані щодо ролі вітаміну D у гомеостазі, взаємозв'язку вітаміну D з імунізуючим процесом при РА та представлені результати власних досліджень та аналізу поширеності дефіциту і недостатності вітаміну D у хворих на РА.

Мета дослідження: оцінювання статусу вітаміну D у пацієнтів з РА та аналіз поширеності дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів з РА.

Матеріали та методи. Проведено набір та обстеження 30 пацієнтів з РА віком 28–46 років, 24 жінки та 6 чоловіків, які надали письмову згоду пацієнта на участь у дослідженні. В якості групи контролю обстежено 20 осіб (13 жінок та 7 чоловіків) віком 24–44 років, без аутоімунної патології, запальних станів та захворювань.

На момент обстеження пацієнти з РА та особи групи контролю не приймали жодних препаратів вітаміну D.

Усім пацієнтам з РА та особам групи контролю проводили ретельне фізикальне та лабораторне обстеження. Для оцінювання статусу вітаміну D використовували класифікацію M.F. Holick та соавторів (2011), відповідно до якої рівень 25(OH)D у сироватці крові 75–375 нмоль/л розцінюється як нормальний, рівень 50–75 нмоль/л – як недостатність вітаміну D та рівень нижче 50 нмоль/л – як дефіцит вітаміну D. Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel for Windows та Statistica 10.0. Оцінювали середні значення (M), стандартне відхилення (s) і достовірність статистичних показників (p), достовірними вважали показники при $p < 0,05$.

Результати. У результаті дослідження у 22 (73,33%) пацієнтів з РА було виявлено зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові. У 8 (26,67%) – визначена недостатність вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові становив $42,63 \pm 2,13$ нмоль/л), у 17 (56,67%) – дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D – $35,29 \pm 8,99$ нмоль/л). У 8 (26,67%) пацієнтів з РА рівень 25(OH)D у сироватці крові становив $83,5 \pm 8,45$ нмоль/л, що відповідає нормальним показникам. У 18 (90,00%) осіб групи контролю рівень 25(OH)D був у межах норми – $105,67 \pm 7,62$ нмоль/л, у 2 (10,00%) осіб рівень 25(OH)D у сироватці крові становив $69,05 \pm 3,47$ нмоль/л, що відповідає недостатності вітаміну D. Дефіциту вітаміну D в осіб групи контролю не спостерігали.

У 15 (50,00%) пацієнтів з РА на момент обстеження було визначено підвищення рівня С-РБ більше норми, що становило у середньому $300,15$ нмоль/л (Min $62,9$ нмоль/л; Max $653,5$ нмоль/л). Під час проведення оцінювання та аналізу середніх показників рівня 25(OH)D у сироватці крові порівняно зі ступенем активності захворювання DAS28-CRP було виявлено, що у пацієнтів з III ступенем активності РА рівень 25(OH)D у середньому становив $45,00 \pm 24,16$ нмоль/л та був статистично значущо нижчий, ніж у пацієнтів з I ступенем активності РА, в яких рівень 25(OH)D у середньому становив $55,73 \pm 20,06$ нмоль/л ($p < 0,05$). Рівень 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів з II ступенем активності РА становив $59,50 \pm 29,12$ нмоль/л. Рівень іонізованого кальцію сироватки крові в обох досліджуваних групах був у межах норми та становив $2,38 \pm 0,27$ ммоль/л у пацієнтів з РА та $2,43 \pm 0,18$ ммоль/л в осіб групи контролю.

Заключення. Знижений рівень вітаміну D у пацієнтів з РА зустрічається достовірно частіше, ніж в осіб контрольної групи, співставних за статтю та віком ($p < 0,001$). Недостатність вітаміну D виявлено у 26,67% пацієнтів з РА та у 10,00% осіб групи контролю ($p < 0,05$). Дефіцит вітаміну D зареєстровано у 56,67% пацієнтів з РА, дефіциту вітаміну D в осіб групи контролю не спостерігали. Існує взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D та активністю РА. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та ступенем активності РА за рівнем DAS28-CRP ($r = -0,87$; $p < 0,05$). Дефіцит вітаміну D слід розглядати як предиктор активності РА, що дозволяє рекомендувати додаткове вживання препаратів вітаміну D пацієнтам з РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, вітамін D, дефіцит вітаміну D, недостатність вітаміну D.

Статус вітаміна D у пацієнтів с ревматоїдним артритом

Л.В. Химион, И.В. Климаць, М.Д. Завьялова, Н.Т. Матюха, В.В. Трофанчук, Т.А. Лебедева

В последнее время в научном мире значительно повысился интерес к витамину D, который оказывает оздоровительное воздействие на организм человека. На сегодня проведено более 30 тыс. научных исследований, посвященных изучению свойств витамина D. Известно, что у пациентов с ревматоидным артритом (РА) часто присутствует широкий спектр сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений. Современные исследования отмечают, что у большинства пациентов с РА наблюдается дефицит и недостаточность витамина D. В то же время существуют данные, что степень активности течения РА может влиять на способность усвоения организмом витамина D. В статье приведены современные литературные данные о роли витамина D в гомеостазе, взаимосвязи витамина D с аутоиммунным процессом при РА и представлены результаты собственных исследований и анализа распространенности дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с РА.

Цель исследования: оценить статус витамина D у пациентов с РА и проанализировать распространенность дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с РА.

Материалы и методы. Проведен набор и обследование 30 пациентов с РА в возрасте 28–46 лет, 24 женщины и 6 мужчин, которые предоставили письменное согласие пациента на участие в исследовании. В качестве группы контроля обследовано 20 человек (13 женщин и 7 мужчин) в возрасте 24–44 лет без аутоиммунной патологии, воспалительных состояний и заболеваний. На момент обследования пациенты с РА и лица группы контроля не принимали никаких препаратов витамина D.

Всем пациентам и лицам группы контроля проводили тщательное физикальное и лабораторное обследование. Для оценки статуса витамина D использовали классификацию M.F. Holick и соавторов (2011), согласно которой уровень 25(OH)D в сыворотке крови 75–375 нмоль/л расценивается как нормальный, уровень 50–75 нмоль/л – как недостаточность витамина D и уровень ниже 50 нмоль/л – как дефицит витамина D. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel for Windows та Statistica 10.0. Оценивали средние значения (M), стандартное отклонение (s) и достоверность статистических показателей (p), достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования у 22 (73,33%) пациентов с РА было обнаружено снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. У 8 (26,67%) зарегистрирована недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови составлял $42,63 \pm 2,13$ нмоль/л), у 17 (56,67%) – дефицит витамина D (уровень 25(OH)D – $35,29 \pm 8,99$ нмоль/л). У 8 (26,67%) пациентов с РА уровень 25(OH)D в сыворотке крови составлял $83,5 \pm 8,45$ нмоль/л, что соответствовало нормальным показателям. У 18 (90,00%) лиц группы контроля уровень 25(OH)D зарегистрирован в пределах нормы – $105,67 \pm 7,62$ нмоль/л, у 2 (10,00%) человек уровень 25(OH)D в сыворотке крови составлял $69,05 \pm 3,47$ нмоль/л, что соответствует недостаточности витамина D. Дефицита витамина D в группе контроля не наблюдалось.

У 15 (50,00%) пациентов с РА на момент обследования было отмечено повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ) выше нормы и составляло в среднем $300,15$ нмоль/л (Min $62,9$ нмоль/л; Max $653,5$ нмоль/л). При проведении оценки и анализа средних показателей уровня 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению со степенью активности заболевания DAS28-CRP было выявлено, что у пациентов с III степенью активности РА уровень 25(OH)D в среднем составлял $45,00 \pm 24,16$ нмоль/л и был статистически значимо ниже, чем у пациентов с I степенью активности РА, у которых уровень 25(OH)D в среднем составлял $55,73 \pm 20,06$ нмоль/л ($p < 0,05$). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов со II степенью активности РА составлял $59,50 \pm 29,12$ нмоль/л.

Уровень ионизированного кальция сыворотки крови в обеих исследуемых группах был в пределах нормы и составлял $2,38 \pm 0,27$ ммоль/л у больных РА и $2,43 \pm 0,18$ ммоль/л у лиц группы контроля.

Заключение. Сниженный уровень витамина D у пациентов с РА встречается достоверно чаще, чем среди лиц контрольной группы сопоставимых по полу и возрасту ($p < 0,001$). Недостаточность витамина D обнаружено у 26,67% пациентов с РА и у 10,00% лиц группы контроля ($p < 0,05$). Дефицит витамина D зарегистрирован у 56,67% пациентов с РА, дефицита витамина D у лиц группы контроля не наблюдалось. Существует взаимосвязь между недостаточностью витамина D и активностью РА. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем витамина D и степенью активности РА по уровню DAS28-CRP ($r = -0,87$; $p < 0,05$). Дефицит витамина D следует рассматривать как предиктор активности РА, что позволяет рекомендовать дополнительное применение препаратов витамина D пациентам с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, витамин D, дефицит витамина D, недостаточность витамина D.

Сведения об авторах

- Химнон Людмила Викторовна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: *ludmilahimion@hotmail.com*
- Климась Ирина Валентиновна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: *gp-ira@bigmir.net*
- Завьялова Мария Дмитриевна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: *mar-mur@ukr.net*
- Матюха Николай Тимофеевич** – Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: *m.matyukha98@gmail.com*
- Трофанчук Виктория Владимировна** – Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: *vtrofanchuk@ukr.net*
- Лебедева Татьяна Алексеевна** – Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: *dunka1978@gmail.com*

REFERENCES

- Наказ № 263 від 11.04.2014 року «Про затвердження Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Ревматоїдний артрит» [Електронний ресурс]. URL: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod263_akn_2014.pdf.
- Громова О.А. Витамин D (эргокальциферол, колекальциферол) /О.А. Громова // [Електронний ресурс] – Практика педиатра. – 2007 Май; URL: <https://medi.ru/info/6879/>.
- Климась І.В. Характеристика коморбідних станів у хворих на ревматоїдний артрит / І.В. Климась // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 219–222.
- Клиническая фармакология: Учебник [под ред. В.Г. Кукеса]. К49 3-е изд., перераб. и доп.; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 944.
- Максимова Ж.В. Роль витаминов-антиоксидантов в лечении ревматоидного артрита / Ж.В. Максимова, Д.М. Максимов // Архивв внутренней медицины. – 2017. – № 3. – С. 181–187.
- Поворознюк В.В. Вплив вітаміну D на показники активності захворювання у пацієнтів з ревматоїдним артритом / В.В. Поворознюк, О.В. Синенький, Н.І. Балацька // Український ревматологічний журнал. – 2016. – № 64 (2). – С. 45–48.
- Поворознюк В.В. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту / В.В. Поворознюк, О.В. Синенький // Біль. Суглоби. Хребет. – 2016. – № 3 (23). – С. 15–21.
- Рекомендации Американского общества эндокринологов (2011 г.) / Рациональная фармакотерапия. – 2012. – № 2 (32). – С. 56–68.
- Торопцова Н.В. Витамин D и ревматоидный артрит: что мы знаем сегодня? / Н.В. Торопцова, С.Г. Аникин // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 46–51.
- Хімюн Л.В. Поліморбідність при ревматичних захворюваннях / Л.В. Хімюн, І.В. Климась // Український ревматологічний журнал. – № 4 (62). – 2015. – С. 15–18.
- Bishoff-Ferrari P. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population / P. Bishoff-Ferrari, K. Burckhardt, B. Quack-Loetscher, B. Gerber [et al.] // Bern, Switzerland: Federal Office of Public Health. – 2012. – URL: http://www.zora.uzh.ch/id/eprint/76899/5/Vitamin_D_Bericht.pdf.
- Choudhary S. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study / S. Choudhary, I. Agarwal, M.S. Seshadri // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – V. 29 (6). – P. 1025–32.
- Costenbader K.H. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women / K.H. Costenbader, D. Feskanich, M. Holmes [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2008. – V. 67. – P. 530–535.
- Cutolo M. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: northern versus southern Europe / M. Cutolo, K. Otsa, K. Laas [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology* – 2006. – V. 24. – P. 702–704.
- Eriksen E.F. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis / E.F. Eriksen, H. Glerup // *Biogerontology.* – 2002. – V. 3. – P. 73–77.
- Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis / *Am J Manag Care.* – 2012 Dec. – V. 18 (13). – P. 295–302.
- Gomez de Tejada Romero M.J. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / M.J. Gomez de Tejada Romero, M. Sosa Henriquez [et al.] // *Rev. Osteoporos Metabol. Miner.* – 2011. – V. 3. – 1. – P. 53–64.
- Haines S.T. Vitamin D supplementation: what's known, what to do, and what's needed / S.T. Haines, S.K. Park // *Pharmacotherapy.* – 2012. – V. 32. – P. 354–82.
- Hayes M.E. Inhibition by prostaglandine E1 and E2 of 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis by synovial fluid macrophages from arthritic joints / M.E. Hayes, A. Rai, R.G. Cooper, D. Bayley, A.J. Freemont, E.B. Mawer // *Ann. Rheum Dis.* 1992. – V. 51 (5). – P. 632–637.
- 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. – V. 96 (7). – P. 191–193.
- Holick M.F. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine / M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca. // *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 1971. – V. 68 (4). – P. 803–804.
- Holick M.F. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications / M.F. Holick // Springer Science & Business Media. – 2013. – P. 458.
- Kresge N. A half-century of vitamin D: the work of Hector F. DeLuca / N. Kresge, R.D. Simoni, R.L. Hill // *The Journal of Biological Chemistry.* 2006. – V. 281 (50). – P. 41.
- Lacey D.L. Vitamin D affects proliferation of a murine T helper cell clone / D.L. Lacey, J. Axelrod, J.C. Chappel, A.J. Kahn, S.L. Teitelbaum // *J. Immunol.* – 1987. – V. 138 (6). – P. 1680–86.
- Mellanby E. An experimental investigation on rickets / E. Mellanby // *Lancet.* – 1919. – V. 1. – P. 407–412.
- Mikuls T. Health related quality of life in women with elderly onset rheumatoid arthritis / T. Mikuls, K. Saag, L. Criswell, L. Merlino, J.R. Cerhan // *J. Rheumatol.* – 2003. – V. 30 (5). – P. 952–957.
- Scheunert A. Gemüse als Vitaminquelle / Arthur Scheunert // *Deutsche medizinische Wochenschrift.* – 1931. – P. 835.
- Shymansky I.O. Effects of vitamin D3 and vitamin E on prednisolone-induced alterations of phagocyte function / I.O. Shymansky, O.O. Lisakovska, A.O. Mazanova, V.M. Riasnyi, M.M. Velyky // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. – 20 (7). – С. 1379–83.
- Song G.G. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis / G.G. Song, S.C. Bae, Y.H. Lee // *Clinical Rheumatology.* – 2012. – V. 31. – P. 1733–39.
- Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus / G. Wolf // *J Nutr.* – 2004 Jun. – V. 134 (6). – P. 1299–1302.

Статья поступила в редакцию 08.04.2018