

**В.В. Поворознюк<sup>1</sup>**  
**О.В. Синенький<sup>2</sup>**  
**Н.І. Балацька**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології  
ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН  
України», Київ

<sup>2</sup>Львівська обласна клінічна  
лікарня

#### Ключові слова:

полісуглобова форма  
ревматоїдного артрити,  
показники активності  
захворювання, дефіцит  
вітаміну D.

## ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Мета роботи — вивчити вплив 25(OH) вітаміну D у сироватці крові на активність захворювання у пацієнтів із суглобовою формою ревматоїдного артрити. Обстежено 93 хворих віком 27–80 років, серед них переважали жінки (74,2%). Середній вік чоловіків становив  $(53,29 \pm 12,06)$ , жінок —  $(53,45 \pm 11,16)$  року ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість захворювання становила  $(8,59 \pm 5,99)$  року. У 54,84% учасників дослідження діагностовано дефіцит вітаміну D, а у 37,63% — недостатність. У осіб з активністю III ступеня середній рівень 25(OH)D у сироватці крові був достовірно нижчим порівняно з тими, в яких відзначали мінімальну активність хвороби ( $16,55 \pm 9,26$  проти  $22,59 \pm 9,74$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Встановлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів та показниками активності захворювання (DAS28-ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) ( $\beta = -0,33$ ; 95% довірчий інтервал (ДІ)  $-0,05$ ;  $-0,01$ ), С-реактивний білок ( $\beta = -0,23$ ; 95% ДІ  $-0,72$ ;  $+0,00$ ) та ШОЕ ( $\beta = -0,26$ ; 95% ДІ  $-0,78$ ;  $-0,10$ )), сила якого зростає з поправкою на вік, стать та індекс маси тіла обстежених. Дефіцит вітаміну D можна розглядати як вірогідний предиктор високої активності ревматоїдного артрити (AUROC=0,67; 95% ДІ 0,513–0,83;  $p = 0,05$ ).

#### ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — аутоімунне захворювання зі складним каскадом патофізіологічних складових. При РА в основному уражаються синовіальна оболонка суглобів, яка інфільтрується нейтрофілами, макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, що веде до поступового її ушкодження [1]. Вважають, що Т-лімфоцити відіграють провідну роль у розвитку та прогресуванні РА. Захворювання розпочинається з активації антигензалежних Т-клітин, які, у свою чергу, запускають імунну відповідь за Th1-типом, яка спрямована на індукування запального процесу в периферичних клітинах та супроводжується посиленою проліферацією ендотеліальних та синовіальних клітин, залученням у патологічний процес та активацією прозапальних клітин, секрецією цитокінів та протеаз макрофагами і фібробластоподібними синовіальними клітинами, продукцією аутоантител [2].

Незважаючи на численні дослідження, на сьогодні не встановлені причини «неправильної» імунної активації, однак доведена роль деяких чинників ризику, які відіграють важливу роль [3]. Зокрема, збільшується кількість публікацій, які підтримують ідею, що гіповітаміноз D впливає на розвиток та перебіг РА [4, 5]. У пацієнтів із РА знаходять рецептори вітаміну D (VDR) у структурі фібробластів, макрофагів, лімфоцитів та ендотеліальних клітин лише в уражених ділянках, однак у здоровій синовіальній оболонці експресія генів відсутня [6]. На сьогодні існує думка, що кальцитріол пригнічує процеси руйнування хряща через інтерлейкін-1 $\beta$ -опосередковану продукцію

металопротеїнази матриксу, і тому дефіцит вітаміну D можна також розглядати як один із потенційних тригерів руйнування хрящової тканини при РА [7].

Тому мета проведеної роботи — вивчити вплив 25(OH) вітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові на активність захворювання у пацієнтів із РА.

#### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 93 пацієнти з РА віком від 27 до 80 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ревматології Львівської обласної клінічної лікарні з приводу загострення РА. Дослідження проводили протягом жовтня та листопада 2015 р.

Діагноз РА встановлювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» (2014) [8], Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах — «Ревматоїдний артрит» (2014) [9].

Серед оглянутих переважали жінки (74,2%). Середній вік чоловіків становив  $(53,29 \pm 12,06)$ , а в жінок —  $(53,45 \pm 11,16)$  року ( $p > 0,05$ ). В усіх обстежених діагностовано суглобову форму РА. У 72 (77,4%) хворих діагностували серопозитивний варіант РА. Середня тривалість захворювання становила  $(8,59 \pm 5,99)$  року.

Усім пацієнтам проводили загальний і біохімічний аналіз крові, визначали рівень ревматоїдного фактора (РФ) і С-реактивного білка (СРБ) імунотурбідиметричним методом, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (А-ССР) за допомогою проточної цитофлуориметрії. Швидкість осідан-

ня еритроцитів (ШОЕ) вимірювали методом Вестергрена. Розраховували DAS28-ШОЕ за допомогою формули, яка враховує показник ШОЕ та кількість набряклих і болючих суглобів за 28/28 шкалою (DAS28) [10, 11]. Рівень 25(OH)D у сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу. Дефіцит і недостатність вітаміну D встановлювали згідно з класифікацією Міжнародного інституту медицини та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, відповідно до якої дефіцит вітаміну D (ДВД) у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові ( $<20$  нг/мл); недостатність вітаміну D (НВД) діагностують при рівні 25(OH)D у сироватці крові  $>20$  нг/мл та  $<30$  нг/мл, а рівень 25(OH)D у сироватці крові в діапазоні 30–50 нг/мл відповідає нормі [12].

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 представлено у вигляді середнього значення й середньоквадратичного відхилення ( $M \pm SD$ ). Перевірку на нормальність розподілу вибірки здійснювали за тестом Колмогорова — Смирнова. Використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою Шеффе. Для перевірки гіпотези про рівність середніх значень двох груп змінної використовували критерій Стюдента (t). Одномірну та багатофакторну лінійну регресійну модель було вибрано для дослідження зв'язку між рівнем 25(OH)D та показниками активності захворювання без та із включенням поправки на вік, стать та індекс маси тіла (ІМТ). Для кожного з цих показників окремо визначали довірчий інтервал (ДІ 95%). Проводили ROC-аналіз з дослідженням індексу Йодена. Нульова гіпотеза відкидалася при рівні  $p \leq 0,05$  для кожного з використаних тестів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у 54,84% оглянутих діагностовано ДВД, а в 37,63% — НВД. Зауважимо, що у 13,98% хворих виявлено тяжкий ДВД (рівень 25(OH)D у сироватці крові  $<10$  нг/мл) (рис. 1).

При вивченні середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із різним ступенем активності РА виявлено, що у хворих з активністю III ступеня середній рівень 25(OH)D у сироватці крові був достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно з тими, в яких діагностовано РА I ступеня активності, пацієнти не відрізнялися за віком та ІМТ (табл. 1).

Результати дослідження впливу рівня 25(OH)D у сироватці крові на клінічні та біохімічні показники активності РА представлено в табл. 2. Результати аналізу даних свідчать, що вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих достовірно негативно впливає на рі-

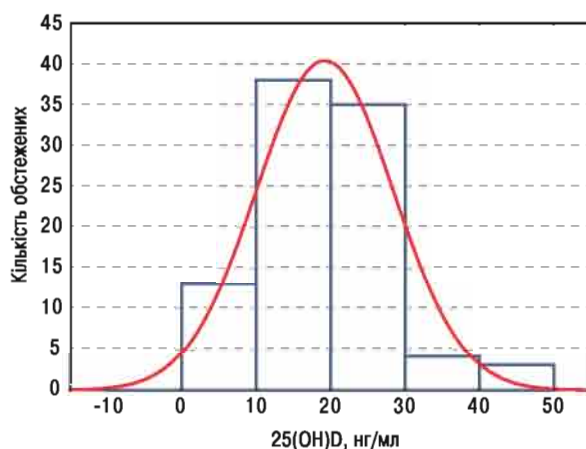


Рис. 1. Гістограма розподілу пацієнтів із РА за рівнем 25(OH)D у сироватці крові. Згідно з тестом Колмогорова — Смирнова розподіл вибірки був нормальним ( $d=0,45$ ;  $p>0,05$ )

Таблиця 1  
Середні показники віку, ІМТ та 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів із РА залежно від ступеня активності захворювання ( $M \pm SD$ )

Показник	Ступінь активності захворювання		
	I	II	III
25(OH)D, нг/мл	22,59 $\pm$ 9,74	19,37 $\pm$ 8,65	16,55 $\pm$ 9,26*
Вік, років	48,44 $\pm$ 10,34	54,45 $\pm$ 10,21	54,86 $\pm$ 13,22
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,06 $\pm$ 4,44	26,87 $\pm$ 5,68	26,24 $\pm$ 6,76

\* Достовірна відмінність порівняно з обстеженими з РА I ступеня активності ( $p < 0,05$ ).

вень DAS28-ШОЕ, СРБ та ШОЕ та позитивно корелює із показником гемоглобіну обстежених пацієнтів. Також встановлено достовірний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та кількістю болючих і набряклих суглобів. Не виявлено впливу 25(OH)D на вміст А-ССР та РФ у сироватці крові пацієнтів. Враховуючи те, що на рівень 25(OH)D у сироватці крові впливає вік, стать та ІМТ обстеженого, використано багатофакторну лінійну регресійну модель для дослідження впливу 25(OH)D у сироватці крові на показники активності РА із поправкою вищезазначених параметрів (вік, стать та ІМТ). Як видно (див. табл. 2), сила зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та клінічними й біохімічними показниками активності РА зростає при врахуванні віку, статі та ІМТ обстежених, а вплив на рівень гемоглобіну зменшується.

Наступним етапом дослідження було встановити оптимальне порогове значення 25(OH)D у сироватці крові, яке можна буде використовувати для прогнозування III ступеня активності РА. З цією метою застосовано ROC-аналіз із визначенням індексу Йодена. Результати дослідження представлені на рис. 2.

Згідно з результатами проведеного аналізу та рис. 2, встановлено, що площа під ROC-кривою (AUROC) становить 0,67 (95% ДІ 0,513–0,83;  $p=0,05$ ). Згідно з отриманими результатами, індекс Йодена відповідає 19,66 нг/мл, тобто для пацієнтів із РА рівень 25(OH)D у сироватці крові  $\leq 19,66$  нг/мл можна розглядати як вірогідний предиктор високої активності РА.

Таблиця 2

Зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та клінічними й біохімічними показниками активності захворювання у пацієнтів із РА, β (95% ДІ)

Показник	Одномірна лінійна регресійна модель	Багатофакторна лінійна регресійна модель*
Активність захворювання	-0,22 (-0,03; -0,00)	-0,23 (-0,03; 0,00)
Кількість болючих суглобів	-0,21 (-0,18; 0,00)	-0,27 (-0,21; -0,02)
Кількість набряклих суглобів	-0,20 (-0,28; +0,07)	-0,28 (-0,35; -0,04)
DAS28-ШОЕ, од.	-0,33 (-0,05; -0,01)	-0,40 (-0,06; -0,02)
СРБ, мг/л	-0,23 (-0,72; +0,00)	-0,28 (-0,83; -0,03)
ШОЕ, мм/год.	-0,26 (-0,78; -0,10)	-0,27 (-0,84; -0,07)
Гемоглобін, г/л	0,28 (0,15; 0,90)	0,22 (0,02; 0,80)

\*Із поправкою на вік, стать та ІМТ обстежених.

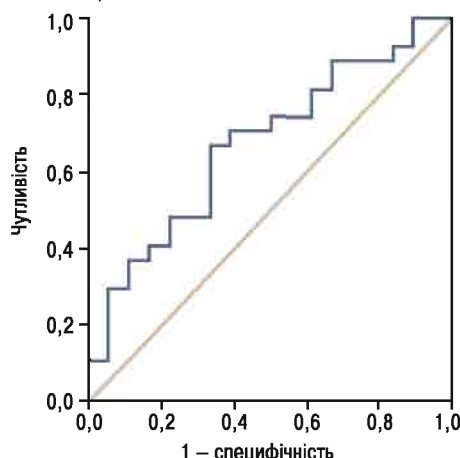


Рис. 2. ROC-крива дослідження оптимального порогового значення рівня 25(OH)D у сироватці крові для прогнозування РА III ступеня активності (J=19,66 нг/мл)

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із полісуглобовою формою РА дефіцит та недостатність вітаміну D реєструють у 54,84 та 37,63% відповідно.
2. Встановлено негативний взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та клінічними й біохімічними показниками активності РА.
3. Дефіцит вітаміну D можна розглядати як вірогідний предиктор високої активності РА (AUROC=0,67 (95% ДІ 0,513–0,83; p=0,05)).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kim H.R., Park M.K., Cho M.L. et al. (2010) Induction of macrophage migration inhibitory factor in ConA-stimulated rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the P38 map kinase-dependent signaling pathway. Korean J. Intern. Med., 25: 317–326.
2. Harris E.D., Schur P.H. (2007) Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Waltham, MA: UPTODATE.
3. Cutolo M., Otsa K. (2008) Vitamin D, immunity and lupus. Lupus, 17: 6–10.
4. Kiran G., Debashish D. (2008) Vitamin D and rheumatoid arthritis: is there a link? Int. J. Rheum. Dis., 11: 206–211.
5. Cantorna M.T. (2000) Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 223: 230–233.

6. Tetlow L.C., Smith S.J., Mawer E.B. et al. (1999) Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. Ann. Rheum. Dis., 58: 118–121.

7. Gomez-Vaquero C., Fiter J., Enjuanes A. et al. (2007) Influence of the Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. J. Rheumatol., 34: 1823–1826.

8. МОЗ України (2014) Наказ № 263 від 11.04.2014 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації – Ревматоїдний артрит».

9. МОЗ України (2014) Наказ № 263 від 11.04.2014 р. «Про затвердження адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах – Ревматоїдний артрит».

10. Aletaha D., Ward M.M., Machold K.P. et al. (2005) Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthr. Rheum., 52 (9): 2625–2636.

11. 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](http://www.nras.org.uk/about_rheumatoid_arthritis/established_disease/managing_well/the_das28_score.aspx) (accessed on 11 September 2011).

12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice. J. Clin. Endocrinol. Metab., 96(7): 191–193.

## ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.В. Поворознюк, О.В. Синенький, Н.И. Балацкая

**Резюме.** Цель работы — изучить влияние 25(OH)D в сыворотке крови на активность заболевания у пациентов с суставной формой ревматоидного артрита. Обследовано 93 пациента в возрасте 27–80 лет, среди них преобладали женщины (74,2%). Средний возраст мужчин составил (53,29±12,06), женщин — (53,45±11,16) года (p>0,05). Средняя продолжительность заболевания составила (8,59±5,99) года. У 54,84% участников исследования диагностирован дефицит витамина D, а у 37,63% — недостаточность. У лиц с активностью III степени средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови был достоверно ниже по сравнению с теми, у кого отмечали минимальную активность болезни (16,55±9,26 против 22,59±9,74 нг/мл; p<0,05). Установлена связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови пациентов и показателями активности заболевания (DAS28-скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (β=−0,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05; −0,01), С-реактивный белок (β=−0,23; 95% ДИ −0,72; +0,00) и СОЭ (β=−0,26; 95% ДИ −0,78; −0,10)), сила которой увеличивается с поправкой на возраст, пол и индекс массы тела обследованных. Дефицит витамина D можно рассматривать как существенный предиктор высокой активности ревматоидного артрита (AUROC=0,67; 95 % ДИ 0,513–0,83; p=0,05).

**Ключевые слова:** полисуставная форма ревматоидного артрита, показатели активности заболевания, дефицит витамина D.



# THE INFLUENCE OF VITAMIN D LEVEL ON THE MARKERS OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.V. Povoroznyuk, O.V. Synenky,  
N.I. Balatska

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the influence of serum 25(OH)D level on the disease activity markers in patients with rheumatoid arthritis. The study involved 93 patients aged 27–80 years, 74.2 % were women. Mean age of women was (53.45±11.16) and men — (53.29±12.06) years old ( $p>0.05$ ). Mean duration of the disease was (8.59±5.99) years. It was found that 54.84 % of the examined had vitamin D deficiency, and 37.63 % — insufficiency. Serum 25(OH)D level was markedly lower in patients with the highest activity of rheumatoid arthritis than in patients with the minimal activity (16.55±9.26 vs 22.59±9.74 ng/ml;  $p<0.05$ ). In patients with rheumatoid arthritis se-

rum 25(OH)D level was significantly and negatively associated with markers of disease activity (DAS28-ESR ( $\beta=-0.33$ ; 95% CI 0.05, -0.01), CRP ( $\beta=-0.23$ ; 95% CI -0.72; 0.00), and ESR ( $\beta=-0.26$ ; 95% CI -0.78; -0.10)). All these associations remained statistically significant after adjustment for gender, age and BMI. Vitamin D deficiency can be regarded as a significant predictor of the highest activity of rheumatoid arthritis (AUROC=0.67; 95% CI 0.513–0.83;  $p=0.05$ ).

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

## Адреса для листування:

Синенький Омелян Володимирович  
79010, Львів, вул. Чернігівська, 7  
Львівська обласна клінічна лікарня,  
відділення ревматології  
E-mail: synenkyu@i.ua

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Упражнения в воде эффективны при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов

Подготовил Виталий Безшейко

Остеоартрит (ОА) — хроническое заболевание, характеризующееся болью в суставах, их повышенной чувствительностью, ограниченностью движений, крепитацией, иногда выпотом и воспалением разной степени выраженности. В патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и связки, субхондральная кость, капсула, синовиальная мембрана и около-суставные мышцы. ОА наиболее часто развивается в суставах кистей рук, тазобедренных и коленных суставах, шейном и поясничном отделе позвоночника.

Одним из часто применяемых видов лечения при этом состоянии являются физические упражнения. В основном они направлены на укрепление мышц и улучшение контроля над суставом в контексте сенсомоторных функций для достижения компенсаторной функциональной стабильности. В ходе нескольких экспериментов продемонстрировано, что укрепление мышц, связанных с пораженным суставом, коррелирует с его функциональным состоянием.

Физические упражнения в воде имеют некоторые преимущества, в частности позволяют укреплять мышцы без дополнительной нагрузки на сам сустав, а упражнения в горячей воде уменьшают выраженность ощущения боли, способствуют более эффективному расслаблению между упражнениями и повышают подвижность скелетно-мышечной системы.

Кокрановская независимая группа ученых во главе с доктором Элзе Мари Бертелс (Else Marie Bartels) изучила все имеющиеся доказательства, касающиеся эффективности водных упражнений при ОА коленного и тазобедренного суставов,

и пришла к выводу, что их применение действительно помогает улучшить состояние пациентов с этой проблемой.

Всего в систематический обзор включили 13 наиболее качественных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, посвященных этой теме. Исследователи сгруппировали и проанализировали все их результаты. Выводы представлены в таблице.

Исходя из полученных данных, водные упражнения снижали интенсивность болевых ощущений и улучшали функционирование сустава на 5%, а качество жизни — на 7% в абсолютных величинах. Качество доказательств было высоким, поскольку результаты практически всех рандомизированных клинических исследований подтверждали эффективность метода. Однако в связи с тем, что только в одном исследовании риск системной ошибки был низким (а в остальных — высоким), доказательствам присвоили умеренное качество (высокий риск системной ошибки означает, что исследование может иметь просчеты в дизайне, которые могут повлиять на результаты).

## Выводы ученых:

1. Водные физические упражнения действительно способствуют хоть и небольшому, но статистически достоверному уменьшению выраженности боли и улучшению функционирования сустава.

2. Эти упражнения эффективны как минимум в краткосрочной перспективе.

3. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения эффективности водных и обычных физических упражнений и определения подгрупп пациентов, которым более полезен тот или иной метод.

Bartels E.M., Juhl C.B., Christensen R. et al. (2016) Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 3: CD005523.