

**О. В. Синенький**

Львівська обласна клінічна лікарня

## Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту і шляхи його корекції

**Вступ.** Дефіцит вітаміну D (ДВД) є глобальною проблемою людства. Його частота у США становить від 36,0 % серед здорових молодих осіб до 57,0 % серед пацієнтів лікарів сімейної медицини, а в Європі коливається від 30,0 до 65,0 % серед здорових осіб [4, 13, 20].

В Україні проведено лише одне епідеміологічне дослідження з визначенням частоти ДВД, згідно з яким він реєструється у 81,8 % дорослого населення [22]. Утім ДВД визначали за допомогою лише тест-систем для дослідження вмісту 25(OH)D<sub>3</sub>.

Аналіз показників поширеності ревматичних захворювань у Львівській області показав, що найбільш поширені група артрозів (1894,1 випадків на 100 тис. населення, що становить 77,78 % усіх ревматичних захворювань) та ревматоїдний артрит (РА) (409,7 випадків на 100 тис. населення і 16,42 % відповідно). Значно нижча частка подагричного артриту (5,58 % та 139,2 випадків на 100 тис. населення) й анкілозивного спондиліту (1,48 % та 36,9 випадків на 100 тис. населення). Поширеність РА, подагричних артропатій, системного червоного вовчака й анкілозивного спондиліту вища у Львівській області, ніж в Україні загалом, тоді як артрозів навпаки.

Серед усіх уперше виявлених ревматичних захворювань у 2015 р. більшість становили артрози зі значною часткою – 93,20 % у Львівській області (554,1 на 100 тис. населення) та 92,80 % (565,8 на 100 тис. населення) в Україні. На другому місці у Львівській області РА – 3,25 % (19,3 на 100 тис. населення), а загалом по Україні – подагричні артропатії – 3,74 % (22,8 на 100 тис. населення). Третє місце посідають ті ж захворювання, що й за показниками поширеності: у Львівській області – подагричні артропатії (2,51 % та 14,9 на 100 тис. населення відповідно), в Україні – РА (2,95 % та 18,0 на 100 тис. населення).

Щодо більшості ревматичних захворювань рівень охоплення диспансерним спостереженням у Львівській області упродовж трьох останніх років був ви-

соким (близько 90,0 % усіх хворих перебували на диспансерному спостереженні). Оцінюючи показники рівня шпиталізації пацієнтів із ревматичними хворобами, які підлягали стаціонарному лікуванню у Львівській області, зауважимо, що його частка найвища у випадку РА (показник становив 24,93 % в 2013 р., 25,18 % в 2014 р. та 23,77 % в 2015 р.).

Як засвідчує аналіз отриманої інформації, РА є найбільш поширеною хворобою серед ревматичних захворювань населення Львівської області, тому надзвичайно важливо вивчити частоту ДВД серед таких хворих і з'ясувати особливості перебігу РА за різного вмісту 25(OH)D в сироватці крові.

РА – автоімунне захворювання зі складним каскадом патофізіологічних складових. У пацієнтів із РА зазвичай уражається синовіальна оболонка суглобів, яка інфільтрується нейтрофілами, макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, що призводить до поступового її руйнування [13, 15]. Вважають, що Т-лімфоцити відіграють важливу роль у виникненні та наростанні важкості РА. Захворювання розпочинається із активації антигензалежних Т-клітин, які запускають імунну відповідь за Th1-типом, спрямовану на індукування запального процесу в периферійних клітинах, та супроводжується посиленою проліферацією ендотеліальних і синовіальних клітин, залученням у патологічний процес і активацією прозапальних клітин, секрецією цитокінів і протеаз макрофагами та фібробластоподібними синовіальними клітинами, що своєю чергою індукує продукцію аутоантитіл [6].

Незважаючи на численні дослідження, досі не з'ясовано причини «спотвореної» імунної активації, однак доведено, що деякі чинники ризику відіграють важливу роль у цьому процесі [6, 28]. Зокрема, збільшується кількість публікацій, автори яких дотримуються думки, що гіповітаміноз D впливає на виникнення та перебіг РА [3, 8, 15]. У пацієнтів із РА виявлені рецептори вітаміну D у структурі фібробластів,

макрофагів, лімфоцитів та ендотеліальних клітин лише в уражених ділянках, проте у здоровій синовіальній оболонці експресія генів відсутня [14, 26]. Побутує думка, що кальцитріол пригнічує процеси руйнування хряща через IL-1 $\beta$ -опосередковану продукцію металопротеїнази матриксу, тому ДВД можна також розглядати як один із потенційних тригерів руйнування хрящової тканини у хворих на РА [9].

Як відомо, вітамін D проходить два етапи хімічного перетворення (у печінці та нирках) і досягає активної форми 1,25(OH)<sub>2</sub>D, яка, власне, володіє плеотропною дією. Доведено, що вітамін D пригнічує запалення, впливаючи на обидві ланки імунної системи. 1,25(OH)<sub>2</sub>D пригнічує експресію білків, які беруть участь у автоімунних процесах, ініційованих Т-хелперами субпопуляції 1 (Th1), а також інгібує продукцію антитіл, проліферацію лімфоцитів, диференціювання дендритних клітин і вивільнення таких цитокінів, як інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон- $\gamma$  і фактор некрозу пухлин- $\alpha$ . Доведено, що у виникненні РА основна роль належить Th1 та цитокіновим розладам. Таким чином, вітамін D може скеровувати Т-клітинну відповідь у бік імуносупресії [11, 27, 29].

Тому вивчення частоти ДВД і виокремлення чинників, які призводять до його виникнення серед практично здорових осіб і хворих на РА, є перспективним напрямом дослідження. Потребує докладнішого вивчення і питання впливу вмісту 25(OH)D у сироватці крові на показники активності РА, оскільки отримані результати досить суперечливі [2, 5, 10, 18, 19]. Також не верифіковано вплив ефективності лікування ДВД на перебіг РА та не розроблено алгоритм лікування і профілактики вітамін D-дефіцитних станів у пацієнтів з РА.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність комплексного лікування ревматоїдного артриту на підставі вивчення впливу на перебіг захворювання дефіциту вітаміну D та шляхів його корекції.

**Матеріали й методи дослідження.** Дослідження складалося з двох етапів: епідеміологічного та клінічного. В епідеміологічній частині роботи вивчали частоту ДВД та недостатності вітаміну D (HBD) серед населення Львівської області й проводили аналіз чинників, які впливають на їх виникнення; досліджували стан фактичного харчування; особливості впливу ДВД на показники структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) обстежених; а також аналізували структуру ревматичних захворювань серед населення Львівської області.

ДВД та HBD діагностували відповідно до класифікації, прийнятої Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики [12], а також згідно з методичними рекомендаціями щодо лікування та профілактики ДВД у населення країн Центральної Європи [21], за якими ДВД у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким вмістом 25(OH)D в сироватці крові (менше 20,0 нг/мл); HBD діагностують за вмісту 25(OH)D в сироватці крові вище 20,0 нг/мл та нижче 30,0 нг/мл. Уміст 25(OH)D

в сироватці крові від 30,0 до 50,0 нг/мл є нормою. Інтоксикація вітаміном D виникає за рівня вище 200,0 нг/мл.

З метою дослідження частоти ДВД та HBD серед практично здорових жителів Львівської області обстежено 227 практично здорових осіб віком 20–79 років. Серед обстежених більшість становили жінки (83,2 %). Середній вік чоловіків 52,79  $\pm$  14,44 року, жінок – 51,12  $\pm$  13,72 року ( $p > 0,05$ ).

Дослідження проводили у трьох районах області: Буському (Буськ, Сторонибаби), Старосамбірському (Доброміль, Хирів, Нижанковичі) та Яворівському (Яворів, Новояворів). Для нівелювання впливу сезонного чинника на вміст 25(OH)D у сироватці крові обстежених дослідження проводили упродовж 2009–2011 рр. у червні.

З метою дослідження впливу ДВД та HBD на показники ультразвукової денситометрії обстежено 208 жителів Львівської області.

Особливості харчування жителів Львівської області вивчали, оцінюючи фактичне харчування 227 обстежених осіб.

Для вивчення частоти ДВД і HBD, а також дослідження зв'язку між вмістом 25(OH)D у сироватці крові та клінічним перебігом у хворих із РА обстежено 93 пацієнтів віком 25–75 років. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ревматології Львівської обласної клінічної лікарні з приводу загострення РА. В усіх обстежених діагностовано суглобову форму РА, із залученням у процес більше трьох суглобів. Щоб уникнути сезонних коливань вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА, цей фрагмент роботи виконували з 01.10 по 01.12.2015 р.

Уміст 25(OH)D в сироватці крові коригували індивідуальним цільовим лікуванням ДВД і HBD. Обстежено 40 хворих на РА. Серед них основну групу становили 20 пацієнтів (жінки, середній вік – 48,20  $\pm$  8,15 року) та контрольну групу – 20 пацієнтів (жінки, середній вік – 48,95  $\pm$  6,92 року). Щоб виключити вплив сезонного чинника на показник 25(OH)D у сироватці крові, обстеження проводили впродовж трьох місяців. Спостереження розпочали у вересні 2016 р. Хворих набирали впродовж місяця.

Діагноз РА ставили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» (2014), Адаптованою клінічною настановою, побудованою на доказах «Ревматоїдний артрит» (2014), і класифікаційними критеріями, Комітету Американської колегії ревматології та Європейської ліги проти ревматизму (2010). Активність РА оцінювали за шкалою DAS28-ШОЕ.

Хворим на РА проводили низку лабораторних досліджень. Визначали загальний аналіз крові на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHUS-18. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) вимірювали за допомогою методу А. Вестергрена. Біохімічний аналіз крові виконували на аналізаторі Cobas Integra

400 Plus тест-системами cobas (Roche Diagnostics, Німеччина). Уміст ревматоїдного фактора (РФ) і С-реактивного білка (СРБ) досліджували за допомогою імунотурбідиметричного методу за допомогою апарата Cobas Integra 400 Plus тест-системами cobas. Перелічені вище аналізи виконували на базі центральної клініко-діагностичної лабораторії Львівської обласної клінічної лікарні.

У пацієнтів з РА показники вітаміну D досліджували за вмістом  $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$  у сироватці крові імунохімічним методом із хемілюмінесцентною детекцією за допомогою закритої системи Maglumi, Snaibe (Co, LTD). Anti-CCP визначали за допомогою проточної цитофлуориметрії на аналізаторі COBAS 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія) та однойменних тест-систем. Обстеження хворих проводили на базі лабораторії «Сінево» (м. Львів).

В епідеміологічній частині роботи вміст  $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$  у сироватці крові досліджували електрохемілюмінесцентним методом на апараті Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-систем cobas. Обстеження проводили на базі лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Стан фактичного харчування вивчали за допомогою методики добового відтворення із застосуванням вагового методу. Нутрієнтний склад визначали із застосуванням комп'ютерної програми «Тест раціонального харчування TRP-D02», розробленої науково-технічним центром «Vіria».

В умовах епідеміологічних досліджень СФСКТ вивчали за допомогою методу ультразвукової денситометрії п'яркової кістки нижньої кінцівки, яка складається переважно з трабекулярної кісткової тканини (КТ). Застосовували ультразвуковий кістковий денситометр Sahara (Hologic Inc., модель 04874, 2008 р.). За допомогою приладу визначали такі параметри: швидкість поширення ультразвуку через КТ (ШПУ, м/с), що залежить від її щільності й еластичності; широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), що відображає не тільки щільність кістки, а й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; індекс міцності КТ (ІМ, %), що обчислюється за допомогою комп'ютера на основі показників ШПУ та ШОУ й відображає стан губчастої КТ обстежуваного відносно категорії дорослих людей віком 20 років.

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих РА досліджували за допомогою двофотонної абсорбціометрії з використанням двоенергетичного рентгенівського денситометра Hologic WBedford, США, серійний номер 86245. Дослідження проводили на базі Львівської комунальної 4-ї міської клінічної лікарні. Пацієнтам із РА робили сканування МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки та проксимального відділу стегнової кістки.

У всіх випадках комплексне обстеження та лікування хворих проводили після отримання письмової згоди від них, відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідних законів України.

Статистичний аналіз здійснювали з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв, використовуючи пакети програм Statistika 6.0 Copyright© Stat Soft, Inc. 1984–2001, Serialnumber 31415926535897 та SPSSStatistics 17.0 Copyright© SilverEggTechnology 2001.

Представлення результатів відповідало характеру їх розподілу: за умов нормального (за критерієм С. Шапіро – М. Вілка) – у вигляді середнього значення і середньостатистичної похибки ( $M \pm SD$ ), за умов відмінного від нормального – у вигляді медіани ( $Me$ ) і міжквартильного розмаху [LQ-UQ]. За нормального розподілу гіпотезу про рівність середніх значень двох груп змінної перевіряли за допомогою критерію Стьюдента ( $t$ ). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, дві незалежні групи досліджуваної змінної порівнювали за допомогою тесту Ф. Вілкоксона – Г. Манна – Д. Вітні, для множинних порівнянь застосовували аналіз Д. Крускала – Д. Волліса. Зв'язок між змінними оцінювали за допомогою кореляційного аналізу К. Пірсона ( $r$ ) і непараметричного кореляційного аналізу Ч. Спірмана ( $R$ ).

Вплив декількох чинників, а також їх композицій на досліджуваній показник досліджували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою Г. Шеффе. Одновимірною й багатфакторною лінійною регресійною моделлю була обрана для дослідження зв'язку між вмістом  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові та показниками СФСКТ й активності РА без та з включенням поправки на вік, стать і ІМТ. Відносний ризик (ВР) обчислювали на основі таблиць кростабуляції за формулою:  $ВР = (a/A) / (c/B)$ . Для кожного з цих показників окремо визначали довірчий інтервал (ДІ 95,0 %). Проводили ROC-аналіз із дослідженням індексу В. Йодена, що дало змогу виділити відрізню точку показника  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові для ідентифікації важкості перебігу РА. З метою попарного порівняння у динаміці обстеження використовували критерій Т. Вілкоксона для залежних вибірок. Порівняльну оцінку ефективності корекції дефіциту вітаміну D між групами проводили, застосовуючи критерій ефективності ( $\Delta$ , %), який обчислювали за формулою:  $\Delta (\%) = [(\text{показник після} - \text{показник до}) / \text{показник до}] \times 100$ . Нульову гіпотезу відкидали за рівня  $p \leq 0,05$  для кожного з використаних тестів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** ДВД виявлено в 50,7 % обстежених, низький вміст вітаміну D (НВД) – у 33,0 %, нормальний вміст  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові – у 16,3 % жителів Львівської області. Слід зазначити, що важкий ДВД діагностували в 20,3 % осіб.

Порівняння отриманих результатів із показниками першого епідеміологічного спостереження в Україні показало, що частота ДВД у жителів Львівської області набагато нижча ніж такі ж загальноукраїнські показники (50,7 і 81,8 % відповідно) [12]. Така різниця зумовлена методикою дослідження, оскільки під час епідеміологічного спостереження ДВД діагностували лише за вмістом  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , а у Львівській області – за  $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ .

Визначення останнього показника більш чутливе (фактична похибка вимірювань – 2,0 %) та дає змогу визначити обидва метаболіти вітаміну D – 25(OH)D<sub>2</sub> та 25(OH)D<sub>3</sub>.

Проведені в Івано-Франківській та Чернівецькій областях спостереження виявили ДВД в осіб від 30,8 (Косів) до 51,0 % (Вижниця), що майже збігається з отриманими результатами у Львівській області [23]. Проведено також аналіз середніх показників вмісту 25(OH)D в сироватці крові та частоти ДВД у сусідніх з Україною країнах, для дослідження яких використовували електрохемілюмінесцентний метод. У жителів Білорусі частота ДВД сягає 50,0 % і більше, залежно від періоду спостереження [25]. У Чехії середній вміст 25(OH)D в сироватці крові становив 25,0 ± 4,0 нг/мл, в Угорщині медіана показника становила 29,0 (25,0–40,0) нг/мл, у вагітних жінок Польщі – 23,0 (17–57) нг/мл [20].

Отже, отримані результати спостережень у Львівській області наближені до показників Польщі, Білорусі та значно нижчі ніж такі ж показники в Угорщині та Чехії.

Аналіз результатів дослідження вмісту 25(OH)D у сироватці крові в кожній віковій групі жителів Львівської області продемонстрував, що найнижчі його показники реєструються лише у пацієнтів вікової групи 70–79 років (14,31 ± 7,81 нг/мл) та достовірно нижчі, ніж у пацієнтів вікових груп 20–29 років (21,72 ± 12,63 нг/мл,  $p < 0,05$ ), 30–39 років (22,49 ± 10,39 нг/мл,  $p < 0,001$ ), 50–59 років (22,02 ± 8,73 нг/мл,  $p < 0,0001$ ) та 60–69 років (19,84 ± 10,00 нг/мл,  $p < 0,05$ ). З'ясовано, що вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно знижується з віком ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,01$ ), а тому саме вік є чинником ризику для виникнення ДВД.

Не виявлено змін вмісту 25(OH)D у сироватці крові залежно від статі (19,40 ± 9,61 нг/мл у жінок порівняно з 22,77 ± 10,92 нг/мл у чоловіків ( $p < 0,05$ )).

Проаналізовано вплив індексу маси тіла (ІМТ) на вміст 25(OH)D у сироватці крові у жителів Львівської області. У осіб із нормальним ІМТ середній рівень 25(OH)D в сироватці крові становив 20,77 ± 10,75 нг/мл, у осіб із підвищеною масою тіла – 18,64 ± 10,86 нг/мл, осіб із помірним ожирінням – 20,56 ± 7,35 нг/мл, вираженим ожирінням – 19,95 ± 9,68 нг/мл ( $F = 0,67$ ,  $p = 0,57$ ). Частота ДВД та НВД вірогідно не відрізнялася в осіб із різним ІМТ. Також не виявлено кореляційного зв'язку між вмістом 25(OH)D у сироватці крові та ІМТ ( $r = -0,02$ ,  $p = 0,76$ ).

Згідно з результатами ультразвукового дослідження п'яркової кістки, остеопенічний синдром реєструється у 39,4 % жителів Львівської області, в 5,3 % з них – остеопороз. Виявлено достовірно вищі показники швидкості поширення ультразвукової хвилі в обстежених із вмістом 25(OH)D у сироватці крові в межах норми (1552,87 ± 37,66 м/с), порівняно з особами, яким діагностовано ДВД (1538,27 ± 28,71) ( $p < 0,01$ ) та НВД (1547,99 ± 29,51) ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів дослідження показав, що в обстежених віком 45–60 років із ДВД показники СФСКТ достовірно нижчі, ніж у осіб із НВД (зокрема, ІМ –

88,57 ± 14,78 і 97,82 ± 17,69, % ( $p = 0,02$ ), ШПУ – 1538,68 ± 25,13 і 1552,87 ± 27,98 м/с ( $p = 0,03$ ), ШОУ – 69,29 ± 13,32 і 78,41 ± 16,05, дБ/МГц ( $p = 0,006$ )) та оптимальним вмістом 25(OH)D у сироватці крові (ІМ: 88,57 ± 14,78 і 100,55 ± 22,17, % ( $p = 0,02$ ), еМЦКТ – 0,487 ± 0,095 і 0,559 ± 0,140, г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ), ШПУ – 1538,68 ± 25,13 і 1561,05 ± 40,04, м/с ( $p = 0,009$ )). Уміст 25(OH)D у сироватці крові лише в зазначеній групі має слабкий позитивний достовірний зв'язок із більшістю показників СФСКТ ( $r = 0,15–0,18$ ;  $p < 0,05–0,01$ ).

На основі використання багатофакторної лінійної регресійної моделі досліджено вплив вмісту 25(OH)D в сироватці крові та віку на показники ультразвукової денситометрії і з'ясовано, що вітамін D не є самостійним предиктором показників ультразвукової денситометрії. Лише підвищення віку можна розглядати як самостійний фактор ризику остеопенічного синдрому ( $\beta = -0,23$ , ДІ 95 %: -0,50; -0,13,  $p < 0,000$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Результати багатофакторного лінійного регресійного аналізу щодо впливу показників 25(OH)D у сироватці крові та віку на показники структурно-функціонального стану кісткової тканини жителів Львівської області, β (ДІ 95,0 %)**

| Показник  | β (ДІ)               | p     | R <sup>2</sup> |
|---|----------------------|-------|----------------|
| Модель однофакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника 25(OH)D в сироватці крові                             |                      |       |                |
| ІМ, %   | 0,15 (0,23; 0,54)    | 0,03  | 0,02           |
| еМЦКТ, г/см <sup>2</sup>  | 0,15 (0,00; 0,003)   | 0,03  | 0,02           |
| ШПУ, м/с  | 0,18 (0,16; 1,01)    | 0,01  | 0,03           |
| Модель багатофакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника 25(OH)D в сироватці крові та з поправкою на вік     |                      |       |                |
| ІМ, %   | 0,12 (-0,03; 0,48)   | 0,086 | 0,07           |
| еМЦКТ, г/см <sup>2</sup>  | 0,12 (0,00; 0,003)   | 0,086 | 0,07           |
| ШПУ, м/с  | 0,15 (0,06; 0,89)    | 0,025 | 0,09           |
| Модель однофакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника віку  |                      |       |                |
| ІМ, %   | -0,24 (-0,52; -0,15) | 0,001 | 0,06           |
| еМЦКТ, г/см <sup>2</sup>  | -0,24 (-0,003; 0,00) | 0,001 | 0,06           |
| ШПУ, м/с  | -0,26 (-0,89; -0,29) | 0,001 | 0,07           |
| Модель багатофакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника віку з поправкою на вміст 25(OH)D в сироватці крові |                      |       |                |
| ІМ, %   | -0,23 (-0,50; -0,13) | 0,001 | 0,07           |
| еМЦКТ, г/см <sup>2</sup>  | -0,23 (-0,003; 0,00) | 0,001 | 0,07           |
| ШПУ, м/с  | -0,24 (-0,84; -0,25) | 0,000 | 0,09           |

Аналіз добового вмісту нутрієнтів у харчовому раціоні жителів Львівської області показав, що 48,7 % обстежених уживали недостатню кількість вітаміну D, а його середня кількість становила лише 24,0 % добової норми. Подібні результати отримано й щодо вмісту кальцію в харчовому раціоні (60,0 % мінімального рекомендованого показника). Також зареєстровано дефіцит вітаміну А (35,0 %), вітаміну С (на 15,0 % нижче рекомендованої величини), фосфору (лише 76,0 % належного рівня), заліза та цинку (дефіцит становив 16,7 та 10,0 % відповідно). Також у добовому харчовому раціоні обстежених виявлено недостатність селену й марганцю (9,0 та 4,9 % відповідно).

У результаті проведеного дослідження 93 хворих на РА констатовано, що середній рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА становив  $19,18 \pm 9,18$  нг/мл. ДВД діагностували в 54,9 % хворих, а НВД – у 37,6 %. У 14,0 % хворих реєстрували важкий ДВД.

Порівнявши отримані результати з аналогічними показниками практично здорових жителів Львівської області (група порівняння – фрагмент епідеміологічного дослідження), з'ясували, що кількість хворих на РА з умістом 25(OH)D в сироватці крові в межах норми була достовірно меншою, ніж у групі порівняння ( $7,5$  порівняно з  $16,3$  % відповідно,  $p = 0,04$ ). Середній уміст 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА достовірно не відрізнявся від середніх величин, отриманих у результаті епідеміологічних досліджень ( $19,18 \pm 9,18$  порівняно з  $19,96 \pm 9,89$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). Ці результати суперечать інформації, отриманій із наукової літератури, де зазначається, що у хворих на РА уміст 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий, а частота ДВД – вища порівняно з контрольною групою [1, 16, 17].

Згідно з інформацією з літературних джерел, на вміст 25(OH)D у сироватці крові здорових людей впливають вік, стать та ІМТ [21, 22, 24]. Проведені у Львівській області дослідження серед практично здорових людей показали, що лише вік достовірно впливає на показники 25(OH)D у сироватці крові. Результати власних досліджень і світових спостережень обґрунтували проведення аналізу впливу віку, статі й ІМТ на вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих на РА.

У віковій групі пацієнтів 25–44 роки середній рівень 25(OH)D у сироватці крові становить  $22,47 \pm 11,54$  нг/мл, у хворих віком 45–59 років –  $18,78 \pm 8,4$  нг/мл, пацієнтів літнього віку –  $17,32 \pm 8,12$  нг/мл. Таким чином, достовірної різниці між умістом 25(OH)D в сироватці крові та віком хворих на РА не виявлено ( $p > 0,05$ ). Проте за результатами регресійного аналізу з'ясовано негативний достовірний вплив віку на вміст 25(OH)D у сироватці крові ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,02$ ).

З метою дослідження середнього вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА залежно від статі з'ясовано, що в жінок середній вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно нижчий, ніж у чоловіків ( $17,60 \pm 7,77$  проти  $23,74 \pm 11,37$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Обстежені не відрізнялися за ІМТ й віком ( $p > 0,05$ ).

Констатовано, що жіноча стать впливає на вміст 25(OH)D у сироватці крові ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз середніх показників 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із РА залежно від ІМТ показав, що пацієнти з ожирінням мають достовірно нижчі показники вітаміну D порівняно з обстеженими, у яких ІМТ в межах норми ( $14,67 \pm 8,03$  проти  $21,43 \pm 9,53$  нг/мл відповідно,  $p = 0,02$ ). Середній вік обстежених залежно від ІМТ достовірно не відрізнявся ( $F = 2,10$ ,  $p = 0,13$ ). За допомогою регресійного аналізу доведено, що ІМТ має негативний слабкий достовірний вплив на вміст 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з РА ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,01$ ).

На наступному етапі дослідження вивчали вплив умісту 25(OH)D в сироватці крові на клінічний перебіг РА. З'ясовано, що у групі хворих із активністю РА III ступеня середній уміст 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з РА I ступеня активності ( $16,55 \pm 9,26$  проти  $22,59 \pm 9,74$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ) та вірогідно не відрізнявся від значення показника хворих на РА II ступеня активності ( $19,4 \pm 8,6$  нг/мл) ( $p > 0,05$ ) (рис. 1, а). Ризик виникнення РА високої активності достовірно збільшується за вмісту 25(OH)D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл (ВР = 3,00 (ДІ 95 %: 1,01; 8,86);  $p < 0,05$ ).

Таким чином, дослідження підтвердили результати, отримані іншими дослідниками, які вказували на залежність між умістом 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА та активністю захворювання [6, 17–19].

Порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові залежно від рентген-стадії захворювання у хворих на РА показало, що найвищий уміст 25(OH)D в сироватці крові був у пацієнтів із I стадією захворювання ( $25,73 \pm 8,29$  нг/мл), на 24,5 % вищий порівняно зі середнім показником – у хворих із II ( $19,43 \pm 8,77$  нг/мл) та на 39,2 % – із III ( $15,62 \pm 8,34$  нг/мл) стадією захворювання (рис. 1, б).

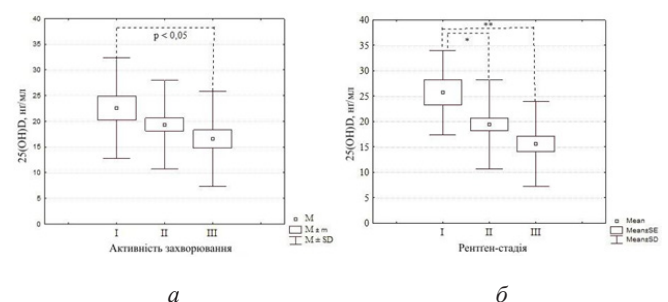


Рис. 1. Середній уміст 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів залежно від активності (а) та рентгенологічної стадії (б) захворювання.

Проведено аналіз суглобового синдрому залежно від умісту 25(OH)D в сироватці крові. Виявлено зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові та кількістю болючих суглобів у хворих на РА ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,04$ ), проте такої залежності не виявлено щодо кількості набряклих суглобів ( $r = -0,20$ ,  $p > 0,06$ ).

Середній уміст 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів з РА, які мали ускладнення (анемію, остеопороз), становив  $18,14 \pm 10,26$  нг/мл та достовірно не відрізнявся

від його середнього показника у тих хворих, у яких РА був без ускладнень ( $20,24 \pm 8,13$  нг/мл ( $p > 0,05$ )).

Під час дослідження середнього вмісту 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів залежно від стану МЩКТ, не виявлено достовірних відмінностей. Так, у обстежених із нормальними показниками МЩКТ середній вміст 25(OH)D в сироватці крові становив  $20,14 \pm 3,16$  нг/мл, у пацієнтів із остеопенією –  $24,22 \pm 9,21$  нг/мл, а у хворих із остеопорозом –  $18,33 \pm 11,23$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

У хворих на РА із супутньою анемією показник 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим ( $16,51 \pm 8,17$  нг/мл) порівняно з тими, в яких показник гемоглобіну (Hb) перебував у межах норми – ( $20,86 \pm 9,44$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). У хворих на РА у випадку ДВД реєстрували достовірно нижчі показники Hb ( $118,01 \pm 16,72$  г/л), ніж у обстежених із нормальним вмістом 25(OH)D в сироватці крові ( $133,57 \pm 18,97$  г/л;  $p = 0,03$ ).

Дослідження впливу вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА на маркери активності захворювання показало, що він впливає на деякі показники активності хвороби. Зокрема, виявлено негативний достовірний зв'язок між вмістом 25(OH)D в сироватці крові та показниками DAS28-ШОЕ ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,001$ ), ШОЕ ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ) та СРБ ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

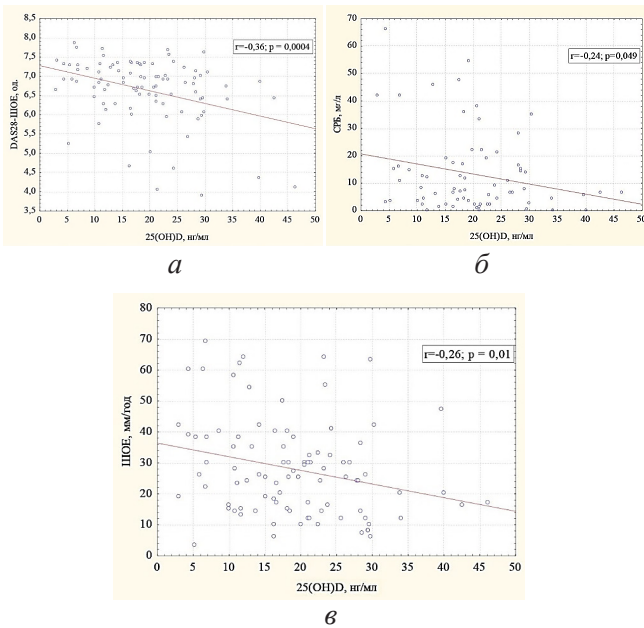


Рис. 2. Регресійна крива, яка описує зв'язок між вмістом 25(OH)D в сироватці крові та показниками DAS28-ШОЕ (а, рівняння регресійної залежності:  $y = 7,2765 - 0,0328 * x$ );

СРБ (б, рівняння регресійної залежності:  $y = 20,6709 - 0,3674 * x$ ) та ШОЕ (в, рівняння регресійної залежності:  $y = 36,3799 - 0,4409 * x$ ) у хворих на РА.

Проте не зареєстровано такого зв'язку між показниками 25(OH)D в сироватці крові та вмістом РФ ( $r = -0,07$ ,  $p = 0,66$ ) і anti-CCP ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,77$ ).

Позаяк на вміст 25(OH)D у сироватці крові впливають вік, стать, ІМТ обстежуваного, використано багатофакторну лінійну регресійну модель для дослідження впливу вмісту 25(OH)D в сироватці крові

на показники активності РА із поправкою зазначених вище показників. Аналіз засвідчив зростання сили зв'язку між вмістом 25(OH)D у сироватці крові та DAS28-ШОЕ, СРБ, ШОЕ (табл. 2).

З метою дослідження оптимального порогового значення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, яке можна буде використовувати для прогнозування III ступеня активності РА, застосовано ROC-аналіз із визначенням індексу В. Йодена. Статистичний аналіз показав, що площа під ROC-кривою (AUROC) становить 0,67 (ДІ 95 %: 0,513; 0,83,  $p = 0,05$ ). Згідно з отриманими результатами, індекс В. Йодена становить 19,66 нг/мл, тобто для хворих на РА вміст 25(OH)D у сироватці крові 19,66 нг/мл і нижче можна розглядати як вірогідний предиктор високої активності РА.

Таблиця 2

Зв'язок між вмістом 25(OH)D в сироватці крові та клінічними й біохімічними показниками активності захворювання у пацієнтів із ревматоїдним артритом,  $\beta$  (ДІ 95 %)

| Показник                     | Одновимірна лінійна регресійна модель |       | Багатофакторна лінійна регресійна модель* |       |
|------------------------------|---------------------------------------|-------|---|-------|
|                              | $\beta$ (ДІ 95 %)                     | $p$   | $\beta$ (ДІ 95 %)                         | $p$   |
| Активність захворювання      | -0,22 (-0,03; -0,00)                  | 0,03  | -0,23 (-0,03; 0,00)                       | 0,05  |
| Кількість болючих суглобів   | -0,21 (-0,18; 0,00)                   | 0,04  | -0,27 (-0,21; -0,02)                      | 0,01  |
| Кількість набряклих суглобів | -0,20 (-0,28; +0,07)                  | 0,06  | -0,28 (-0,35; -0,04)                      | 0,01  |
| DAS28-ШОЕ, Од.               | -0,33 (-0,05; -0,01)                  | 0,001 | -0,40 (-0,06; -0,02)                      | 0,001 |
| СРБ, мг/л                    | -0,23 (-0,72; 0,00)                   | 0,05  | -0,28 (-0,83; -0,03)                      | 0,012 |
| ШОЕ, мм/год.                 | -0,26 (-0,78; -0,10)                  | 0,01  | -0,27 (-0,84; -0,07)                      | 0,021 |
| Гемоглобін, г/л              | 0,28 (0,15; 0,90)                     | 0,006 | 0,22 (0,02; 0,80)                         | 0,04  |

Примітка: \* – з поправкою на вік, стать, ІМТ обстежених.

На наступному етапі оцінювали вплив індивідуального цільового лікування ДВД на перебіг РА у жінок віком 30–60 років, які отримують стабільне базове лікування основного захворювання. Обстежено 40 пацієнтів, 20 із яких увійшли до контрольної групи та 20 – до основної. Усіх пацієнтів ушпиталено в ревматологічне відділення із загостренням РА. Групи не відрізнялися між собою за антропометричними показниками, віком, первинним вмістом 25(OH)D в сироватці крові й тривалістю захворювання, не виявлено також вірогідних відмінностей у перебігу РА. Період спостереження тривав три місяці.

Через три місяці індивідуального цільового лікування констатовано, що середній вміст 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів основної групи зріс на 113,0 % (із

16,46 [13,99; 19,51] до 33,66 [31,98; 38,54] нг/мл) та сягнув оптимальних значень. У контрольній групі спостерігалось зниження середнього вмісту 25(OH) D в сироватці крові на 7,4 % (із 19,13 [14,28; 22,67] до 15,94 [14,96; 19,23] нг/мл ( $p < 0,05$ )), що, ймовірно, пов'язано з впливом сезонного чинника.

З'ясовано, що в обох групах через три місяці достовірно знизилась кількість болючих і набряклих суглобів, показник DAS28-ШОЕ й активність РА, згідно з оцінкою лікаря. Проте в основній групі спостерігалось достовірне зменшення болювого синдрому за ВАШ та показників ШОЕ і СРБ ( $p < 0,001$ ).

З метою порівняння ефективності обох схем лікування РА використано критерій ефективності дельта ( $\Delta$ , %). Отримані результати свідчать, що додаткове призначення вітаміну D до стандартного лікування позитивно впливає лише на інтенсивність болювого синдрому та зумовлює достовірне його зниження на 33,1 % за показником ВАШ.

За результатами проведених досліджень розроблено алгоритм профілактики й лікування ДВД і НВД у хворих на РА (рис. 3).



Рис. 3. Алгоритм профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих на ревматоїдний артрит.

Зважаючи на високу частоту гіповітамінозу D у хворих на РА (92,5 %), переважно важкий перебіг захворювання у випадку ДВД, усім хворим на РА рекомендується визначити вміст 25(ОН)D у сироватці крові. Якщо його значення менше 30,0 нг/мл, до базового лікування призначають індивідуальне цільове лікування ДВД, за якого тривалість лікування насичення визначають індивідуально та враховують показник первинного вмісту 25(ОН)D в сироватці крові й масу тіла пацієнта. Після завершення лікування насичення хворого переводять на підтримувальне лікування, яке включає призначення препаратів вітаміну D дозою 2000,0 МО щодня, а за наявності системного остеопорозу чи вживання глюкокортикоїдів – комбіновані лікарські засоби кальцію (1000,0 мг кальцію та 800,0 МО вітаміну D) й додатково 1000,0 МО вітаміну D щодня.

**Висновки.** Вивчення частоти дефіциту й браку вітаміну D серед практично здорового дорослого населення Львівщини показало, що лише у 16,3 % жителів фіксується нормальний вміст 25(ОН)D в сироватці крові, дефіцит вітаміну D реєструється у 50,7 % обстежених, а в 33,0 % – його недостатність. Уміст 25(ОН)D в сироватці крові не є самостійним предиктором змін структурно-функціонального стану кісткової тканини. Лише вік є незалежним чинником виникнення остеопенічного синдрому ( $\beta = -0,23$ , (ДІ 95 %:  $-0,50$ ;  $-0,13$ ),  $p < 0,001$ ). У структурі всіх ревматичних захворювань у Львівській області ревматоїдний артрит є однією з найбільш поширених нозологій (409,7 випадків на 100 тисяч населення), має один із найвищих показників первинної захворюваності (19,3 на 100 тис. населення) та найвищий відсоток шпиталізації.

Гіповітаміноз D у хворих на ревматоїдний артрит реєструється у 92,5 % випадків. На його виникнення впливають вік ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,02$ ), жіноча стать ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ), індекс маси тіла обстежених ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,01$ ). У хворих із III ступенем активності ревматоїдного артриту середній вміст 25(ОН)D у сироватці крові достовірно нижчий, ніж у тих, у кого хвороба перебігає з мінімальною активністю ( $16,55 \pm 9,26$  проти  $22,59 \pm 9,74$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Ризик високої активності ревматоїдного артриту достовірно зростає за вмісту 25(ОН)D в сироватці крові нижче 20,0 нг/мл (BP = 3,00 (ДІ 95 %: 1,01; 8,86);  $p < 0,05$ ).

Доведено наявність зв'язку між умістом 25(ОН)D у сироватці крові хворих та показниками активності ревматоїдного артриту (DAS28-ШОЕ ( $\beta = -0,33$ ; ДІ 95 % =  $-0,05$ ;  $-0,01$ ), С-реактивний білок ( $\beta = -0,23$ ; ДІ 95 % =  $-0,72$ ;  $0,00$ ), швидкість осідання еритроцитів ( $\beta = -0,26$ ; ДІ 95 % =  $-0,78$ ;  $-0,10$ )), сила якого зростає з урахуванням віку, статі й індексу маси тіла обстежених, що дає змогу розглядати дефіцит вітаміну D як важливий предиктор високої активності ревматоїдного артриту (AUROC = 0,67; ДІ 95 % = 0,513; 0,83,  $p = 0,05$ ). Призначення індивідуального цільового лікування ДВД поряд із базовою схемою лікування РА сприяє підвищенню вмісту 25(ОН)D у сироватці крові на 113,0 % та досягненню його оптимальних значень у всіх пацієнтів (із 16,46 [13,99; 19,51] до 33,66 [31,98; 38,54] нг/мл), ( $p < 0,001$ ), а також зумовлює достовірне зниження больового синдрому за показником ВАШ на 33,1 %.

Розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я алгоритм корекції та моніторингу дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих на ревматоїдний артрит, який спрямований на підвищення ефективності комплексного лікування захворювання.

## Список літератури

1. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D is a good marker for disease activity of rheumatoid arthritis disease. *Disease Markers*. 2015;2015:ID 260725.
2. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int*. 2011;31:493-499. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1251-6>
3. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223:230-233. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22333.x>
4. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
5. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(2):275-281. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090705>
6. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17:6-10. <https://doi.org/10.1177/0961203307085879>
7. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
8. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-191. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835cfc16>
9. Gómez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, Nogués X, Díez-Pérez A, Nolla JM. Influence of the Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1823-1826.
10. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:745-747.
11. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:125-139. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.012>
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):191-193. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
13. Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>



14. Kim HR, Park MK, Cho ML, Kim KW, Oh HJ, Park JS et al. Induction of macrophage migration inhibitory factor in ConA-stimulated rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the P38 map kinased ependent signaling pathway. *Korean J Intern Med.* 2010;25(3):317-326. <https://doi.org/10.3904/kjim.2010.25.3.317>
15. Kiran G, Debashish D. Vitamin D and rheumatoid arthritis: is there a link? *Int J Rheum Dis.* 2008;11:206–211. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2008.00385.x>
16. Kovalenko VM, Shuba NM, Kazimirko VK et al. National Textbook on Rheumatology. Kovalenko VM, Shuba NM, editors. Kyiv: MARION, 2013. 671 p.
17. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:827-833.
18. Lin J, Liu J, Davies M, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
19. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2143-2149. <https://doi.org/10.1002/art.22722>
20. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V et al. Vitamin D status in central Europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:ID 589587.
21. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Polska.* 2013;64(4):319-327. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0012>
22. Povoroznyuk VV, Balatska NI, Klymovitsky FV, Muts VY, Synenky OV. Level of 25(OH) vitamin D in adult population of different regions of Ukraine. *Problems Osteology.* 2011;14(4):3-8.
23. Povoroznyuk VV, Pankiv IV. Deficiency and vitamin D insufficiency in the people of Bukovyna and Prykarpattia. *International Endocrinology Journal.* 2016;76(4):22-25. (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793>
24. Raposo L, Guimaraes JT, Martins S. The prevalence of hypovitaminosis D in Portugal – the PORMETS study. X Congresso Portues de Osteoporose, (Jun 21-22, 2016, Lisbon, Portugal): *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2016;11 (1 Supl):11.
25. Rudenka E, Rudenka A, Kastryskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-years data. *Standardy Medycyne. Peditria.* 2015;5(12):859-864.
26. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:118-121. <https://doi.org/10.1136/ard.58.2.118>
27. Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Sanchez Piedra CA, González-Juanatey C, Llorca J et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [internet]. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:211. Access mode: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0704-4>.
28. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(2):102-107. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31820edd18>
29. Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm.* 2010;86:261-286. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00011-3>

Стаття надійшла до редакції журналу 23 листопада 2017 р.

## Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту і шляхи його корекції

О. В. Синенький

**Вступ.** Дефіцит вітаміну D (ДВД) є глобальною проблемою людства. В Україні він реєструється у 81,8 % дорослого населення. Ревматоїдний артрит (РА) – найбільш поширена хвороба серед ревматичних захворювань населення Львівської області. Тому дуже важливо вивчити частоту ДВД серед таких хворих і з'ясувати особливості й перебіг РА за різного вмісту 25(OH)D в сироватці крові.

**Мета.** Підвищити ефективність комплексного лікування РА на підставі вивчення впливу ДВД на перебіг захворювання і шляхів його корекції.

**Матеріали й методи.** Дослідження складалося з двох етапів: епідеміологічного та клінічного. Пацієнтам, які взяли участь у дослідженні, проводили огляд і загальноклінічне обстеження, оцінку суглобового синдрому, антропометричне дослідження, анкетування (визначення рівня болювого синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)), оцінку активності захворювання лікарем і пацієнтом, DAS28, двофотонну рентгенівську абсорбціометрію, ультразвукову денситометрію п'яtkової кістки, визначення вмісту загального 25(OH)D в сироватці крові (електрохемилюмінесцентний та імунохімічний із хемілюмінесцентною детекцією методи дослідження), визначення вмісту РФ і СРБ (імунотурбідиметричний метод), дослідження anti-CCP (проточна цитофлуориметрія), загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням активності йонізованого кальцію в сироватці крові. Застосовували анкетно-ваговий метод відтворення добового харчового раціону, математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

**Результати.** У хворих на РА ДВД діагностується в 54,9 %, НВД – в 37,6 %. У групі хворих на РА III ступеня активності середній вміст 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий, ніж у пацієнтів з РА I ступеня активності ( $p < 0,05$ ). Показано, що ризик високої активності РА достовірно збільшується за рівня 25(OH)

D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл (BP = 3,00 (ДІ 95 %: 1,01; 8,86);  $p < 0,05$ ). Виявлено достовірний негативний зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові хворих та показниками активності РА (DAS28-ШОЕ, СРБ і ШОЕ), сила якого зростає з урахуванням віку, статі та ІМТ обстежених, що дає змогу розглядати ДВД як важливий предиктор високої активності РА (AUROC=0,67; (ДІ 95 % = 0,513; 0,83),  $p = 0,05$ ). Корекція вмісту 25(OH)D в сироватці крові за допомогою розробленого індивідуального цільового лікування разом із базовим лікуванням РА сприяє зниженню активності захворювання та достовірному зменшенню інтенсивності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Розроблений і впроваджений у практику охорони здоров'я алгоритм корекції та моніторингу ДВД і НВД спрямований на підвищення ефективності комплексного лікування захворювання.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, активність захворювання, структурно-функціональний стан кісткової тканини, дефіцит вітаміну D, чинники ризику, діагностика, корекція, алгоритм.

## The Influence of Vitamin D Deficiency on the Rheumatoid Arthritis Activity and the Ways of Its Corrections

O. Synenkyi

**Introduction.** Vitamin D deficiency (VDD) is a global problem of humanity. In Ukraine, it is registered in 81.8 % of the adult population. In its turn, rheumatoid arthritis (RA) is the most common disease among the rheumatic diseases in the population of the Lviv region, therefore, the study of the frequency of VDD among such patients and determination of the characteristics of RA in case of the different levels of 25 (OH) D in serum are particularly important.

**Aim.** To increase the efficiency of the comprehensive treatment of RA based on the study of the effect of VDD on the disease course and the ways of its corrections.

**Materials and methods.** The study consisted of two phases: epidemiological and clinical. Patients who participated in the study, depending on their needs, underwent a general clinical examination, joint syndrome assessment, anthropometric examination, questionnaires (visual analogue scale (VAS), assessment of the disease activity by the physician and patient, DAS28, two-photon X-ray absorptiometry, ultrasound densitometry of the heel bone, determination of total 25 (OH) D content in serum (electrochemiluminescent and immunochemical with chemiluminescent detection methods of research), determination of the levels of rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP) (immunoturbidimetric method), anti-CCP (flowcytometry), complete blood count, biochemical blood test with determination of activity of ionized calcium in serum, questionnaire-weight method of reproduction of the daily diet, mathematical methods for statistical processing of the obtained results.

**Results.** It was determined that RA as the most common rheumatic disorder in Lviv region (409.7 cases per 100.000 population), has one of the highest incidence of primary morbidity (initial incidence of 19.3 per 100.000 population) and the highest rate of hospitalization.

Patients with RA have VDD in 54.9 % cases, vitamin D insufficiency in 37.6 %. Comparing the obtained results with epidemiological study held among the healthy population of Lviv region, it was shown that the number of patients with RA and optimal serum 25(OH)D level was significantly lower (7.5 vs. 16.3 %, respectively,  $p = 0.04$ ). The frequency of VDD and vitamin D insufficiency was the same. Risk factors for VDD development in patients with RA was age, female gender, and body mass index.

It is proved that serum 25(OH)D level is not the independent predictor of deterioration of structural and functional state of bone tissue. Only age is the independent factor for osteopenic syndrome ( $\beta = -0.23$ , (DI 95 %: -0.50; -0.13),  $p < 0.001$ ).

Patients with the third degree of the disease activity have mean serum 25(OH)D level significantly lower compared with those whose disease activity is minimal ( $p < 0.05$ ). VDD increases the risk of the highest activity of RA three times (RR = 3.00; 95% CI: 1.01; 8.86,  $p < 0.05$ ). Also, it is revealed that the patients with the first roentgen stage of RA have the highest serum 25(OH)D level and by 24.5 % higher level compared to the mean 25(OH)D level of the patients with II and by 39.2 % with III roentgen stage.

In patients with RA and anemia, the serum 25(OH)D level is significantly lower compared to those who do not have anemia ( $p < 0,05$ ). Also, it was found that patients with RA and VDD had significantly lower hemoglobin level than subjects with normal 25(OH)D level ( $p = 0.03$ ).

A significant negative correlation between the serum 25(OH)D level and markers of RA activity (DAS28-ESR, ESR, CRP) was determined. All this associations remained statistically significant after adjustment for gender, age and body mass index. VDD can be regarded as a significant predictor of the highest activity of RA (AUROC = 0.67; 95% CI = 0.513-0.83,  $p = 0.05$ ).

Correction of vitamin D status by the developed individual targeted therapy of VDD in combination with basic treatment of RA reduces the markers of disease activity and significantly decreases the pain syndrome measured by VAS ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The algorithm of correction and monitoring of vitamin D status that developed and implemented in health care system is aimed to improve the treatment and the life quality of the patients with RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, disease activity, vitamin D deficiency, risk factors, the structural and functional state of bone tissue, diagnosis, correction, algorithm.