

**О. В. Синенький**

Львівська обласна клінічна лікарня

Рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників

Вступ. За останні роки значно зросла зацікавленість науковців позаскелетним впливом вітаміну D на організм людини, його зв'язком із виникненням та перебігом деяких аутоімунних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту (РА) [3, 12, 13].

Як відомо, вітамін D проходить два етапи хімічного перетворення (в печінці та нирках) і досягає своєї активної форми $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, яка, власне, володіє плейотропною дією [12]. Доведено, що вітамін D пригнічує запалення, впливаючи на обидві ланки імунної системи [4, 11]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ пригнічує експресію білків, які беруть участь у аутоімунних процесах, ініційованих Т-хелперами субпопуляції 1 (Th1), а також інгібує продукцію антитіл, проліферацію лімфоцитів, диференціювання дендритних клітин і вивільнення цитокінів, таких як інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон- γ й фактор некрозу пухлин- α [7, 9]. Доведено, що провідна роль у виникненні РА належить Th1 і цитокиновим розладам [14]. Таким чином, вітамін D може скеровувати Т-клітинну відповідь у бік імуносупресії.

Зниження рівня вітаміну D – глобальна проблема людства. Його частота сягає 36,0 % серед здорових молодих осіб, близько 57,0 % – серед пацієнтів лікарів сімейної медицини в США. Серед населення Європи його частота значно вища – від 28,0 до 100,0 % серед здорових осіб і 70,0–100,0 % – серед ушпиталених молодих людей [6]. Проведені одномоментні епідеміологічні дослідження в різних регіонах України показали, що зниження рівня вітаміну D є у 81,8 % дорослого населення [1, 2]. Незважаючи на це, забезпеченню вітаміном D організму хворих на РА приділяється недостатньо уваги.

Мета дослідження. Дослідити рівень 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 93 пацієнтів із полісуглобовою формою РА віком від 27 до 80 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні з приводу загострення РА. Дослідження проводили впродовж жовтня та листопада 2015 р. Усі пацієнти останнім часом не вживали вітамін D курсом лікування й харчувалися відповідно до дієти столу № 15 за М. Певзнером.

Серед оглянутих переважали жінки (74,2 %). Середній вік жінок становив $53,45 \pm 11,16$ року, чоловіків – $53,29 \pm 12,06$ року. Середня тривалість захворювання обстежених пацієнтів $8,59 \pm 5,99$ року. У 36 (38,6 %) обстежених тривалість РА становила менше 5 років, у 34 (36,6 %) – 5–10 років, у 14 (15,0 %) – 10–15 років і лише в 9 (9,8 %) обстежених – понад 15 років.

Усі пацієнти ушпиталені в активній фазі захворювання, з них 18 (19,4 %) мали I ступінь активності РА, 48 (51,6 %) – II, 27 (29,0 %) – III.

У 72 пацієнтів (77,4 %) виявлено серопозитивний варіант РА. В 11 (11,8 %) хворих за результатами рентгенологічного обстеження діагностовано I стадію процесу, у 51 пацієнта – II (54,9 %), а в 29 (33,3 %) оглянутих – III, важку стадію РА.

У 50 (53,8 %) пацієнтів РА перебігав без ускладнень. У 43 (46,2 %) пацієнтів РА був ускладнений, зокрема, анемією – у 13 (14,0 %), системним вторинним остеопорозом – у 7 (7,5 %), поєднанням анемії та системного вторинного остеопорозу – у 23 (24,7 %) осіб.

43 (46,2 %) хворих уживали тільки один лікарський засіб, а 50 (53,8 %) отримували одночасно комбінацію – метилпреднізолон з метотрексатом.

51 пацієнт із РА отримував метотрексат у базовому комплексі лікування. Усіх пацієнтів поділили на три групи. До I групи увійшли 43 пацієнти, які не вживали цитостатик, до II – 31 хворий, який отримував його

дозою до 10,0 мг на тиждень, а до III – 19 обстежених, що вживали щотижнево 15,0 мг метотрексату.

Залежно від добової дози метилпреднізолону, яку отримували пацієнти з РА, їх поділено таким чином: 13 уживали 2,0–4,0 мг, 51 – 6,0–8,0 мг, 19 – 12,0–16,0 мг та 3 – 24,0–32,0 мг на день. Лише у 7 пацієнтів метилпреднізолон не входив у лікувальний комплекс.

Усіх пацієнтів обстежували відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації пацієнтів із ревматоїдним артритом», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 р. № 263. Додатково визначали рівень 25(OH)D в сироватці крові. Активність РА оцінювали за шкалою Disease Activity Score (DAS) 28 із включенням у формулу для розрахунку значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – DAS28-ШОЕ [8, 10].

Для верифікації діагнозу дефіциту й недостатності вітаміну D використовували останню класифікацію, прийнятту Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, згідно з якою зниження рівня вітаміну D діагностують за рівня 25(OH)D в сироватці крові нижче 30,0 нг/мл, а рівень 25(OH)D в сироватці крові в діапазоні 30,0–50,0 нг/мл вважають нормою [5].

Рівень 25(OH)D в сироватці крові оцінювали залежно від деяких клінічно вагомих показників: тривалості РА, клінічних ознак захворювання, наявності чи відсутності ревматоїдного фактора (РФ) в сироватці крові (серопозитивний/серонегативний РА), деяких інших лабораторних показників активності [ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (А-ССР)], ступеня активності, функціональної недостатності суглобів, Rtg-стадії, наявності чи відсутності ускладнень, дози метилпреднізолону, метотрексату, яку вживали пацієнти.

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

Статистичний аналіз проводили з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв. Під час аналізу використовували пакети програм Statistica 6.0. Отримані результати представлені відповідно до характеру їх розподілу: за нормального (за критерієм Х. Лілліфорса) – у вигляді середнього значення й середнього квадратичного відхилення ($M \pm SD$), за відмінного від нормального – у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху [LQ-UQ]. За нормального розподілу для перевірки гіпотези про рівність середніх значень двох груп змінної використовували критерій Стюдента (t). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, дві незалежні групи досліджуваної змінної порівнювали за допомогою тесту Ф. Вілкок-

сона – Х. Манна – Д. Вітні. Для оцінки зв'язку між змінними використовували кореляційний аналіз К. Пірсона (r). 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 %). Для дослідження впливу декількох чинників, а також їх комбінацій на досліджуваний показник застосовували багатфакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Нульову гіпотезу відкидали за рівня $p \leq 0,05$ для кожного з використаних тестів.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження у 92,4 % оглянутих діагностовано зниження рівня вітаміну D (рис. 1).

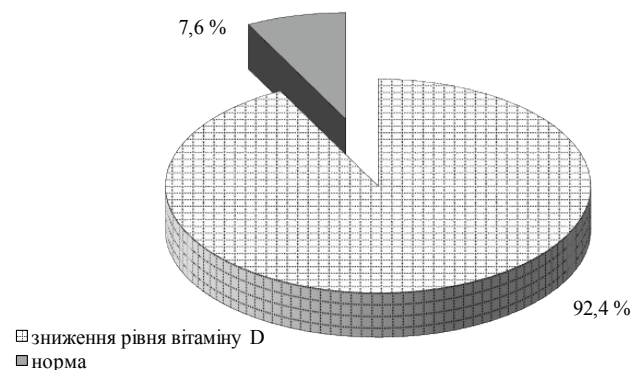


Рис. 1. Діаграма розподілу пацієнтів із ревматоїдним артритом за рівнем вітаміну D.

Аналіз результатів дослідження середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА, залежно від тривалості основного захворювання, не виявив зв'язку між досліджуваними показниками ($r = -0,02, p = 0,86$). Не зафіксовано також достовірної різниці ($p > 0,05$) вмісту 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів, тривалість захворювання у яких не перевищує 5 років ($19,00 \pm 9,65$ нг/мл) порівняно з тими, тривалість РА у яких становить 5–10 ($19,72 \pm 9,37$ нг/мл), 10–15 ($19,09 \pm 9,93$ нг/мл) та понад 15 років ($18,39 \pm 7,37$ нг/мл).

Проаналізовано клінічні ознаки втягнених у патологічний процес суглобів залежно від рівня 25(OH)D в сироватці крові. Виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та кількістю уражених суглобів хворого з РА ($r = -0,21, p < 0,04$), проте такої залежності не констатовано щодо кількості набряклих суглобів ($r = -0,20, p > 0,06$).

Не отримано також достовірної різниці показника 25(OH)D в сироватці крові залежно від варіанта РА. Так, у хворих із серопозитивним варіантом РА середній рівень 25(OH)D в сироватці крові становив $18,51 \pm 8,87$ нг/мл, а з серонегативним – $21,46 \pm 10,06$ нг/мл ($p > 0,05$).

Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та деякими лабораторними показниками активності хвороби. Зокрема, зафіксовано негативний достовірний кореляційний

зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками DAS-28 ($r = -0,36, p < 0,001$), ШОЕ ($r = -0,26, p < 0,05$) і СРБ ($r = -0,24, p < 0,05$) у хворих на РА. Не виявлено такого зв'язку між рівнем РФ ($r = -0,07, p = 0,66$) та А-ССР ($r = -0,04, p = 0,77$).

Вивчали залежність ступенів активності захворювання від середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові. Так, аналіз середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із різним ступенем активності РА показав, що у хворих із активністю III ступеня середній рівень 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим, порівняно з тими, в кого хвороба була з мінімальною активністю ($16,6 \pm 9,3$ проти $22,6 \pm 9,7$ нг/мл) (рис. 2).

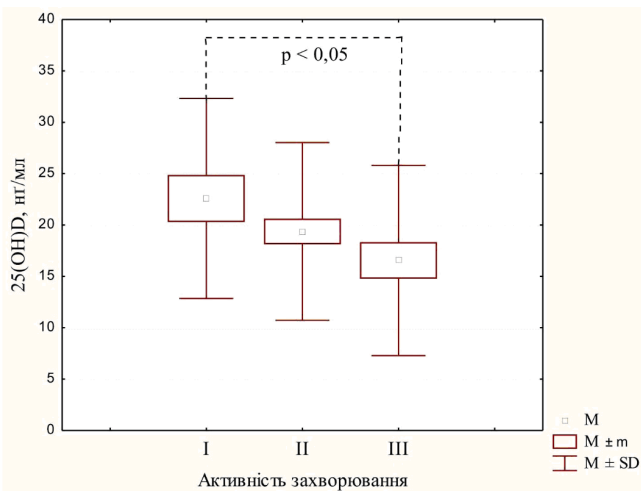


Рис. 2. Діаграма середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів залежно від активності ревматоїдного артриту.

За результатами дослідження, ризик мати високу активність РА достовірно збільшується за рівня 25(OH)D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл: ВР = 3,00 (ДІ 95,0 %; 1,01–8,86; $p < 0,05$).

Аналіз залежності показників функціональної недостатності суглобів від рівня 25(OH)D в сироватці крові не виявив достовірної різниці між середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів з I і III ступенем функціональної недостатності суглобів ($21,15 \pm 8,42$ нг/мл і $17,98 \pm 11,60$ нг/мл відповідно).

Під час порівняння рівня 25(OH)D в сироватці крові та рентген-стадії захворювання у хворих на РА з'ясовано, що найвищий рівень 25(OH)D в сироватці крові був у пацієнтів із I стадією захворювання ($25,73 \pm 8,29$ нг/мл), що на 24,5 % більше порівняно зі середнім показником у хворих із II ($19,43 \pm 8,77$ нг/мл) та на 39,2 % – у хворих із III ($15,62 \pm 8,34$ нг/мл) стадією захворювання (рис. 3).

Середній рівень 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів із РА, які мали ускладнення, становив $18,14 \pm 10,26$ нг/мл і достовірно не відрізнявся від його середнього показника в тих хворих, у яких РА був неускладненим ($20,24 \pm 8,13$ нг/мл).

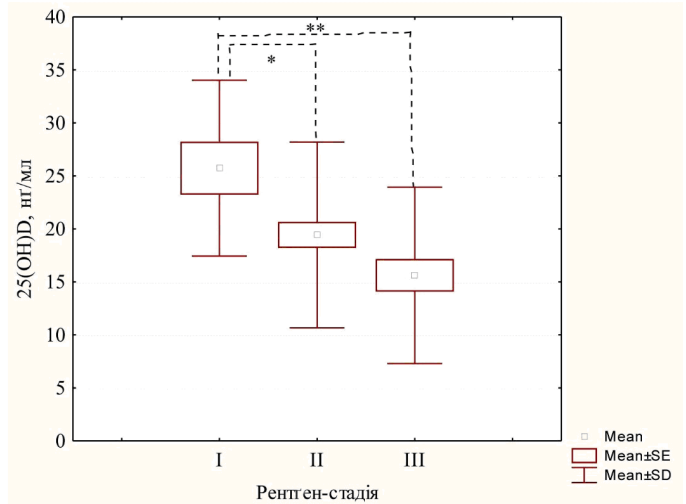


Рис. 3. Діаграма середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від рентгенологічної стадії захворювання.

Досліджено залежність рівня 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів, що вживали метотрексат, порівняно з хворими, які його не вживали. Не виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) вмісту 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів, які не отримували метотрексат ($18,87 \pm 9,53$ нг/мл), порівняно з хворими, що вживали до 10,0 мг/тиждень ($19,56 \pm 8,14$ нг/мл), і з тими, що отримували 15,0 мг на тиждень ($19,25 \pm 10,38$ нг/мл).

Вивчали вміст 25(OH)D в сироватці крові у хворих на РА залежно від дози метилпреднізолону (рис. 4). Як бачимо з рис. 4, не виявлено достовірних відмінностей у рівні 25(OH)D залежно від середньодобової дози метилпреднізолону.

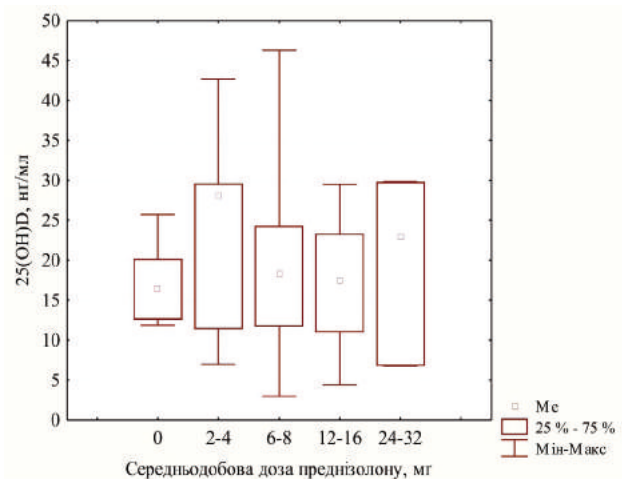


Рис. 4. Діаграма середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від середньодобової дози метилпреднізолону.

Висновки. Зниження рівня вітаміну D зафіксовано в 92,4 % хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту. У хворих на ревматоїдний артрит рівень 25(OH)D в сироватці крові достовірно корелює

з показниками DAS-28 ($r = -0,36, p < 0,001$), зокрема, кількістю уражених суглобів ($r = -0,21, p < 0,04$), швидкістю осідання еритроцитів ($r = -0,26, p < 0,05$) і СРБ ($r = -0,24, p < 0,05$), а середній рівень 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий у хворих на ревматоїдний артрит максимального ступеня актив-

ності, порівняно з тими, в кого хвороба має мінімальну активність ($16,6 \pm 9,3$ проти $22,6 \pm 9,7$ нг/мл). Ризик високої активності ревматоїдного артриту достовірно зростає за рівня 25(OH)D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл: відносний ризик = 3,00 (довірчий інтервал 95,0 %; 1,01–8,86; $p < 0,05$).

Список літератури

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D : епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плудовські. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2014. – 256 с. (The Deficit and the Lack of Vitamin D: Epidemiology, Diagnosis, Prevention and Treatment / ed. V. Povorozniuk, P. Pludovski. – Donetsk : Publisher O. Zaslavskyy, 2014. – 256 p.).
2. Рівень 25 (OH) вітаміну D у дорослого населення різних регіонів України / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, Ф. В. Климовицький [та ін.] // Проблеми остеології. – 2011. – Т. 14, № 4. – С. 3–8 (The Level of 25(OH) Vitamin D in Adults of the Different Regions of Ukraine / V. Povoroznyk, N. Balatska, F. Klymovytskyu [et al.] // Problems of the Osteology. – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 3–8).
3. Arnson Y. Vitamin D and autoimmunity : new aetiological and therapeutic considerations / Y. Arnson, H. Amital, Y. Shoenfeld // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1137–1142.
4. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity / M. Hewison // Clinical endocrinology. – 2012. – Vol. 76, N 3. – P. 315–325.
5. Holick M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an endocrine society clinical practice / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 7. – P. 191–193.
6. Holick M. F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health / M. F. Holick // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, N 3. – P. 353–373.
7. Maruotti N. Vitamin D and the immune system / N. Maruotti, F. P. Cantatore // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37, N 3. – P. 491–495.
8. Remission and active disease in rheumatoid arthritis : defining criteria for disease activity states / D. Aletaha, M. M. Ward, K. P. Machold [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – Vol. 52, N 9. – P. 2625–2636.
9. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases / P. Szodoray, B. Nakken, J. Gaal [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2008. – Vol. 68, N 3. – P. 261–269.
10. The DAS28 Score. National Rheumatoid Arthritis Society. Available online: http://www.nras.org.uk/about_rheumatoid_arthritis/established_disease/managing_well/the_das28_score.aspx (accessed on 11 September 2011)
11. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population : evidence from a cross-sectional population survey / K. Atherton, D. J. Berry, T. Parsons [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, N 6. – P. 817–822.
12. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases : results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study / A. Urruticoechea-Aranal, M. Martín-Martínez, S. Castañeda [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2015. – Vol. 17, N 211. – DOI 10.1186/s13075-015-0704-4.
13. Vitamin D : a pleiotropic hormone / A. Verstuyf, G. Carmeliet, R. Bouillon [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78. – P. 140–145.
14. Zold E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease / E. Zold, Z. Barta, E. Bodolay // Vitamins and hormones. – 2010. – Vol. 86. – P. 261–286.

Стаття надійшла до редакції журналу 28.01.2016 р.

Рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих із полісуглобовою формою ревматоїдного артриту та його залежність від деяких клінічно вагомих показників

О. В. Синенький

За останні роки значно зросла зацікавленість впливом вітаміну D на організм людини та його зв'язком із виникненням та перебігом ревматоїдного артриту (РА).

Досліджено рівень 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із полісуглобовою формою РА та його залежність від деяких клінічно вагомих показників.

Обстежено 93 пацієнтів із полісуглобовою формою РА віком від 27 до 80 років. Серед оглянутих переважали жінки (74,2 %). Середній вік жінок – $53,45 \pm 11,16$ року, чоловіків – $53,29 \pm 12,06$ року ($p > 0,05$). Виявлено, що у 92,4 % хворих на РА діагностується зниження рівня вітаміну D. У хворих на РА рівень 25(OH)D в сироватці крові достовірно корелює з показниками DAS-28 ($r = -0,36, p < 0,001$), зокрема, кількістю уражених суглобів ($r = -0,21, p < 0,04$), швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r = -0,26, p < 0,05$) та С-реактивним білком (СРБ) ($r = -0,24, p < 0,05$), а середній рівень 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий у хворих на РА максимального ступеня активності, порівняно з тими, в кого хвороба має мінімальну активність ($16,6 \pm 9,3$ проти $22,6 \pm 9,7$ нг/мл).

Зниження рівня вітаміну D можна розглядати як один із чинників погіршення перебігу РА, що обґрунтовує його введення у комплексне лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: полісуглобова форма ревматоїдного артриту, клінічний перебіг, зниження рівня вітаміну D.

25(OH)D Level in Patients with Polyarticular Form of Rheumatoid Arthritis and its Dependence on Certain Clinically Significant Parameters

O. Synenkyi

Introduction. Vitamin D has multiple physiological functions in the human organism and is associated with the pathogenesis of several autoimmune diseases including rheumatoid arthritis.

The aim of the study was to evaluate the the level of 25(OH)D in the serum of patients with polyarticular form of rheumatoid arthritis and its dependence on certain clinically significant parameters.

Materials and research methods. The study included 93 patients with rheumatoid arthritis, 74.2 % were women. Mean age of women was 53.45 ± 11.16 and of men – 53.29 ± 12.06 yrs old. Mean duration of the disease was 8.59 ± 5.99 yrs. Subjects suffering from liver and kidney insufficiency and those who had received vitamin D in the previous 3 months have been excluded. Disease activity was assessed by DAS-28, joint pain degree, morning stiffness time and laboratory measures including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP). 25(OH) D level was evaluated by electrochemiluminescence method. The level of 25(OH)D in serum was evaluated depending on some clinically important parameters: duration of rheumatoid arthritis, clinical signs of the disease, presence or absence of rheumatoid factor in serum (seropositive/seronegative rheumatoid arthritis), some other laboratory parameters of the activity of the process [ESR, CRP, antibodies to cyclic citrullinated peptide (A-CCP)], the degree of activity, functional failure of the joints, Rtg-stage, presence or absence of complications, the dose of methylprednisolone, methotrexate, which were received by patients.

Results of the investigation and their discussion. In patients with rheumatoid arthritis the frequency of vitamin D decrease was 92.4 %. The level of 25(OH)D was significantly associated with DAS-28 ($r = -0.36, p = 0.001$), including the amount of the injured joints ($r = -0.36, p < 0.001$), ESR level ($r = -0.26, p < 0.05$), CRP level ($r = -0.24, p < 0.05$). The mean level of 25(OH)D in serum is significantly lower in patients with rheumatoid arthritis of maximum degree activity, compared with those in whom the disease has minimal activity (16.6 ± 9.3 vs 22.6 ± 9.7 ng/ml). The risk of high disease activity is in patients with vitamin D level less than 20,0 ng/ml: RR = 3.00 (95,0 % CI; 1.01-8.86, $p < 0.05$).

Conclusions. In patients with rheumatoid arthritis the level of vitamin D was decreased in majority of the patients. The level of 25(OH)D was significantly associated with DAS-28, including the amount of the injured joints, ESR, CRP level. The mean level of 25(OH)D in serum was significantly lower in patients with rheumatoid arthritis of maximum degree activity, compared with those in whom the disease has minimal activity. The risk of high disease activity was greater in patients with vitamin D level less than 20,0 ng/ml. Vitamin D deficiency can be an important factor in worsening of rheumatoid arthritis. Vitamin D supplementation is needed to be recommended for treatment of the patients with rheumatoid arthritis routinely.

Keywords: rheumatoid arthritis, clinical course, decreased level of vitamin D.