



# Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская✉, О.А. Никитинская, Е.Ю. Самаркина, М.В. Черкасова, А.Ю. Феклистов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом (РА) и установить его ассоциации с коморбидностью, активностью заболевания и компонентами состава тела.

**Материалы и методы.** В исследование включены 86 женщин с РА, средний возраст 58,1±8,5 года. Проведены анкетирование, денситометрическое и лабораторное обследование. Проанализирована связь уровня витамина D с клинико-anamnestическими, лабораторными данными и результатами денситометрии. Анализ выполнен с использованием U-теста Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса, метода  $\chi^2$  и корреляционного анализа по Спирмену с помощью пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA).

**Результаты.** Уровень витамина D составил 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл, дефицит выявлен у 33%, а недостаточность – у 46% женщин с РА. Только 41% пациентов из числа лиц с низким уровнем 25(OH)D дополнительно принимали колекальциферол, при этом лишь 9% – в достаточной дозе. Уровень 25(OH)D значимо ниже у больных РА с саркопенией, ожирением, высокой активностью по DAS28, а также у лиц, не получавших дополнительно препараты витамина D, в то же время не выявлено различий в зависимости от возраста, фертильности, состояния минеральной плотности кости, индекса коморбидности, длительности РА, показателей скорости оседания эритроцитов и C-реактивного белка, характера проводимой терапии.

**Заключение.** Низкий уровень витамина D имели 79% пациентов с РА, в то же время менее 1/2 из них получали дополнительно колекальциферол. Низкий уровень витамина D ассоциировался с наличием у них высокой активности заболевания, саркопенией и ожирением.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, витамин D, колекальциферол, DAS28, саркопение, ожирение

**Для цитирования:** Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В., Феклистов А.Ю. Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 581–586. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200790

ORIGINAL ARTICLE

## Vitamin D status in women with rheumatoid arthritis: frequency of hypovitaminosis, associations with disease activity, body composition and comorbidity

Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya✉, Oksana A. Nikitinskaya, Elena Yu. Samarkina, Mariia V. Cherkasova, Aleksei Yu. Feklistov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the status of vitamin D in women with rheumatoid arthritis (RA) and establish its associations with comorbidity, disease activity, and body composition components.

**Materials and methods.** 86 women with RA (average age 58.1±8.5 years) were enrolled in the study. We analyzed the relationship of vitamin D levels with clinical and laboratory parameters and with the results of two-energy x-ray absorptiometry. Mann–Whitney or Kruskal–Wallis,  $\chi^2$  and Spearman tests were performed using Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA).

**Results.** Vitamin D level was 22.4 [17.8; 27.3] ng/ml: deficiency was detected in 33%, and insufficiency – in 46% of women with RA. Only 41% of patients with low vitamin D levels received supplements of cholecalciferol, while only 9% – in a sufficient dose. 25(OH)D level was significantly lower in RA patients with sarcopenia, obesity, high activity according to DAS28 and in those who did not receive vitamin D supplements. There weren't differences in 25(OH)D levels among subgroups of patient according to age, fertility, BMD status, comorbidity index, RA duration, ESR and CRP levels, medical therapy performed.

**Conclusion.** 79% of patients with RA had low levels of vitamin D, while less than half of them received additional cholecalciferol supplements. Low vitamin D levels in RA patients were associated with high disease activity, sarcopenia, and obesity.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, vitamin D, cholecalciferol, Disease activity score, DAS28, osteoporosis, sarcopenia, obesity

**For citation:** Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Cherkasova MV, Feklistov AYU. Vitamin D status in women with rheumatoid arthritis: frequency of hypovitaminosis, associations with disease activity, body composition and comorbidity. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 581–586. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200790

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добровольская Ольга Валерьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеопороза. Тел.: +7(903)685-34-74; e-mail: olgavdobr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0197

**Торопцова Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, зав. лаб. остеопороза. E-mail: torop@irramn.ru; ORCID: 0000-0003-4739-4302

**Никитинская Оксана Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. остеопороза. E-mail: nikitinskaya@niir.su; ORCID: 0000-0001-6759-8367

✉ **Olga V. Dobrovolskaya.** E-mail: olgavdobr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0197

**Natalia V. Toroptsova.** E-mail: torop@irramn.ru; ORCID: 0000-0003-4739-4302

**Oksana A. Nikitinskaya.** E-mail: nikitinskaya@niir.su; ORCID: 0000-0001-6759-8367

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых аутоиммунных ревматических заболеваний, в клинической картине которого превалирует хронический эрозивный артрит, приводящий к нарушению функций суставов и инвалидизации пациентов. Развитие РА связывают со многими факторами, в том числе генетическими, гормональными, экологическими и инфекционными [1]. Витамин D в настоящее время рассматривается как стероидный гормон, играющий важную роль в гомеостазе костной ткани [2]. Так он непосредственно регулирует метаболизм кальция и фосфора, способствуя здоровой минерализации, росту и ремоделированию костей.

Показано, что дефицит витамина D связан с рядом иммунологических нарушений и может являться одним из средовых факторов риска развития РА [3]. Витамин D оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, обнаруженными в синовиальной оболочке и клетках иммунной системы, что позволило сделать вывод о возможной роли витамина D в аутоиммунном процессе при РА [4]. В настоящее время остаются не вполне изученными механизмы противовоспалительного действия витамина D, среди которых рассматривается его потенциальное влияние на снижение экспрессии провоспалительных цитокинов [5, 6].

Определению статуса витамина D у больных РА посвящено достаточно много работ в течение последнего десятилетия. Так, по данным многоцентрового европейского исследования выявлены значительные колебания уровня витамина D у больных РА в разных странах, что не всегда связано с их географическим расположением [7]. В некоторых работах, представивших данные по изучению связи между уровнем 25(OH)D и активностью РА, продемонстрировано, что он ассоциировался с активностью заболевания, рентгенологическими изменениями и нарушением двигательных функций [8–12]. Однако имеются также работы, оспаривающие эти наблюдения [13, 14].

В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости добавок витамина D больным РА. Клинические данные выявили некоторые несоответствия в выводах, касающихся дополнительного введения витамина D, главным образом связанные с сопутствующим традиционным лечением. Например, по данным К. Gorinath и соавт. [15], отмечалось выраженное снижение болевого синдрома у больных РА, получавших витамин D на фоне комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а в работе М. Salesi и соавт. [16] не получено доказательств, что высокая доза витамина D уменьшала клинические проявления РА у пациентов, лечившихся стабильными дозами метотрексата.

В связи с неоднозначностью имеющихся в настоящее время данных о роли витамина D при РА необходимо проведение дальнейших работ, что и послужило основанием для нашего исследования, цель первой части которого – оценить статус витамина D у женщин с РА и установить его ассоциации с коморбидностью, активностью заболевания и компонентами состава тела.

## Материалы и методы

В обследуемую группу вошли 86 женщин 40–75 лет с достоверным РА, диагноз которого установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейской лиги против ревматизма (2010 г.). В исследование не включались лица с асептическими некрозами костей, образующих крупные суставы верхних и нижних конечностей, заболеваниями с доказанным отрицательным влиянием на костную ткань, а также принимающие лекарственные препараты с аналогичным действием (за исключением терапии РА), с тяжелой органной недостаточностью, психическими и когнитивными расстройствами.

Работа проведена в рамках научной темы номер НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

После получения информированного согласия пациентов на участие в исследовании проводился сбор анамнестических данных с расчетом индекса коморбидности Charlson, выполнялись антропометрические измерения с последующим вычислением индекса массы тела – ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). При  $\text{ИМТ} < 18 \text{ кг}/\text{м}^2$  масса тела расценивалась как недостаточная, при  $18 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$  – как нормальная, при  $25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг}/\text{м}^2$  – как избыточная, при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$  – как соответствующая ожирению.

Состав тела и минеральная плотность кости (МПК) определялись методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Discovery A, Hologic, USA). При изучении композиционного состава тела определяли содержание костного компонента – СКК (кг), общую жировую массу – ОЖМ (кг, %), аппендикулярную мышечную массу (АММ) – мышечную массу четырех конечностей (кг), на основании которой рассчитывали аппендикулярный мышечный индекс – АМИ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) – отношение АММ к величине роста в квадрате. При содержании ОЖМ  $> 35\%$  состояние расценивалось как ожирение. Сниженная мышечная масса констатировалась при величине АММ  $< 15$  кг или АМИ  $< 6 \text{ кг}/\text{м}^2$ . МПК определяли в поясничном отделе позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ) и проксимальном отделе бедра, где отдельно оценивались шейка бедра (ШБ) и общий показатель бедра. Остеопороз (ОП) и остеопению классифицировали по критериям, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения.

Витамин D – 25(OH)D – в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Cobas E411 с использованием набора реагентов Elecsys Vitamin D total, Roche. Уровень витамина D при величине 25(OH)D  $> 30$  нг/мл расценивался как нормальный; при  $20 \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30$  нг/мл диагностировали недостаточность витамина D; при  $10 \leq 25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл – дефицит, а при  $25(\text{OH})\text{D} < 10$  нг/мл – выраженный дефицит витамина D [17].

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). В зависимости от соответствия за-

**Самаркина Елена Юрьевна** – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.  
E-mail: epid@irramn.ru; ORCID: 0000-0001-7501-9185

**Черкасова Мария Владимировна** – канд. биол. наук, зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.  
E-mail: epid@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-3246-1157

**Феклистов Алексей Юрьевич** – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза.  
E-mail: epid@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-7661-3124

**Elena Yu. Samarkina.** E-mail: epid@irramn.ru;  
ORCID: 0000-0001-7501-9185

**Mariia V. Cherkasova.** E-mail: epid@irramn.ru;  
ORCID: 0000-0002-3246-1157

**Aleksei Yu. Feklistov.** E-mail: epid@irramn.ru;  
ORCID: 0000-0002-7661-3124

**Таблица 1. Характеристика лиц, включенных в исследование****Table 1. Characteristics of persons included in the study**

Параметр	n=86
Возраст*, лет	58,1±8,5
Рост**, см	161 [156; 165]
Масса тела**, кг	67 [61; 74]
ИМТ**, кг/м <sup>2</sup>	26,0 [23,2; 28,9]
Недостаточная масса тела (ИМТ<18 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	0
Нормальная масса тела (18≤ИМТ<25 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	37 (43)
Избыточная масса тела (25≤ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	30 (35)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	19 (22)
Число женщин до менопаузы, n (%)	13 (15)
Длительность постменопаузы**, лет	11 [6; 17]
Время пребывания на открытом воздухе летом, ч/нед	16 [7; 25]
Длительность РА**, лет	8 [4; 14]
Количество сопутствующих заболеваний	2 [1; 4]
Число пациентов, имевших <3 заболеваний, n (%)	47 (55)
Число пациентов, имевших ≥3 заболеваний, n (%)	39 (45)
Индекс коморбидности Charlson, Me [25; 75-й перцентиль]	2,5 [2,0; 4,0]
СОЭ, мм/ч	20 [14; 35]
СРБ, г/л	6,2 [1,6; 20,0]
DAS28	5,1±1,1
Терапия РА и прием препаратов витамина D на момент обследования	
Препараты, n (%)	
БПВП:	
• метотрексат	44 (51)
• лефлуномид	12 (14)
• гидроксихлорохин	10 (12)
• сульфасалазин	4 (5)
• в том числе комбинация БПВП	6 (7)
• без БПВП	22 (26)
ГК	39 (45)
Биологические препараты	19 (22)
• ингибиторы фактора некроза опухоли α, n (%)	5 (6)
• анти-В-клеточные препараты, n (%)	4 (5)
• ингибиторы интерлейкина-6, n (%)	2 (2)
• биологические препараты с другим механизмом действия, n (%)	8 (9)
Прием препаратов витамина D, n (%)	42 (49)
Доза витамина D	400 [400; 800]
Число пациентов, принимавших ≥1000 МЕ/сут	6 (7)

Здесь и далее в табл. 2: \*данные представлены в виде  $M \pm CO$ , \*\*данные представлены в виде  $Me$  [25; 75-й квартили].

кону нормального распределения количественные данные представлены в виде  $M \pm CO$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение) или  $Me$  [25; 75-й перцентиль] (медиана [межквартильный размах]). Сравнение проводилось с использованием U-теста Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса для количественных показателей, метода  $\chi^2$  – для качественных. Для выявления ассоциаций между признаками применяли корреляционный анализ по Спирмену ( $r$ ). Статистическая значимость полагалась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 86 женщин (средний возраст 58,1±8,5 года). Большинство (85%) пациенток в постменопаузе. Более 1/2 (57%) обследованных лиц имели ИМТ, соответствующий избыточной массе тела или ожирению. Медиана длительности РА составила 8 [4; 14] лет, а активность заболевания по DAS28 – 5,1±1,1. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 45% обследованных лиц, а 22% – биологические препараты. Добавки витамина D принимали 49% женщин, при этом рекомендованную норму – лишь 7% (табл. 1).

При изучении композиционного состава тела с помощью денситометрии ожирение выявлено у 67% больных РА, что в 3 раза превышало число лиц с ожирением, определенным по ИМТ (22%). Низкая АММ выявлена у 15% пациенток, а низкий АМИ – в 2 раза чаще (у 30%). Сниженная МПК диагностирована у 62 (72%) женщин, в том числе у 24 (28%) человек – ОП и у 38 (44%) – остеопения (табл. 2).

Медиана витамина D составила 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл, при этом только 1/5 обследованных лиц имели нормальный

**Таблица 2. Состав тела и показатели МПК у женщин с РА****Table 2. Body composition and BMD parameters in women with rheumatoid arthritis**

Показатель	n=86
ОЖМ**, кг	25,6 [21,4; 30,7]
ОЖМ**, %	37,4 [34,1; 41,5]
ОЖМ>35%, n (%)	58 (67)
АММ**, кг	14,4 [15,5; 19,1]
АММ<15 кг, n (%)	13 (15)
АМИ**, кг/м <sup>2</sup>	6,6 [5,9; 7,6]
АМИ<6 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	26 (30)
СКК**, кг	1,9 [1,7; 2,2]
LI–LIV	
МПК*, г/см <sup>2</sup>	0,938±0,152
Т-критерий**, СО	-1,2 [-2,3; -0,1]
Шейка бедра	
МПК*, г/см <sup>2</sup>	0,726±0,140
Т-критерий**, СО	-1,5 [-2,1; -0,6]
Проксимальный отдел бедра	
МПК*, г/см <sup>2</sup>	0,831±0,146
Т-критерий**, СО	-1,3 [-1,9; -0,3]
ОП, n (%)	24 (28)
Остеопения, n (%)	38 (44)
Нормальная МПК, n (%)	24 (28)

Примечание: СО – среднее арифметическое.

**Таблица 3.** Статус 25(ОН)D и дополнительный прием препаратов витамина D в обследованной группе, n (%)

Table 3. 25(OH)D status and additional intake of vitamin D in the examined group, n (%)

Статус	Пациенты с РА	Дополнительный прием препаратов витамина D	p
Нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл)	18 (21)	14 (78)	0,01
Недостаточность витамина D (20–30 нг/мл)	40 (46)	19 (48)	
Дефицит витамина D (<20 нг/мл)	28 (33)	9 (32)	
Всего	86 (100)	42 (49)	

уровень 25(ОН)D, а у 46 и 33% пациенток установлены недостаточность и дефицит витамина D соответственно (табл. 3).

Из 68 человек с низким уровнем витамина D только 28 (41%) дополнительно принимали колекальциферол, а его средняя суточная доза составила  $621 \pm 364$  мг. Лишь 6 (9%) женщин получали витамин D в дозе 1000 МЕ или более. Лица с нормальным уровнем 25(ОН)D значимо чаще принимали дополнительно препараты витамина D, чем лица с его дефицитом или недостаточностью (см. табл. 3).

При оценке уровня витамина D в подгруппах пациентов с учетом отдельных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей не выявлено различий в зависимости от возраста, фертильности, состояния МПК, индекса коморбидности, длительности и лабораторных признаков активности РА, характера проводимой терапии.

Уровень 25(ОН)D значимо ниже у больных РА с саркопенией, ожирением, высокой активностью по DAS28, а также у лиц, не получавших дополнительно препараты витамина D. Кроме того, его уровень зависел от времени пребывания на открытом воздухе летом (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ по всей группе не выявил ассоциаций между показателями 25(ОН)D с клинико-анамнестическими, лабораторными данными и отдельными компонентами состава тела. При анализе ассоциации витамина D в различных подгруппах выявлено, что у лиц, не получавших препараты, содержащие колекальциферол, и у пациенток с длительностью РА менее 8 лет величина 25(ОН)D обратно коррелировала с возрастом ( $r=-0,33$ ,  $p=0,036$  и  $r=-0,34$ ,  $p=0,035$  соответственно) и с индексом коморбидности ( $r=-0,32$ ,  $p=0,028$  и  $r=-0,039$ ,  $p=0,015$  соответственно). Негативная ассоциация витамина D с возрастом также имела у пациенток, не принимавших ГК ( $r=-0,30$ ,  $p=0,040$ ).

У подгруппы женщин, получавших биологическую терапию, обнаружена прямая корреляция 25(ОН)D со временем пребывания летом на открытом воздухе ( $r=0,82$ ,  $p=0,002$ ), а обратная – с ОЖМ ( $r=-0,51$ ,  $p=0,024$ ). Позитивная ассоциация с солнечной экспозицией выявлена также в подгруппе пациенток, получавших ГК ( $r=0,53$ ,  $p=0,002$ ).

У женщин с низкой МПК установлены обратные корреляции между уровнем витамина D и показателями активности РА: с С-реактивным белком – СРБ ( $r=-0,44$ ,  $p=0,001$ ), скоростью оседания эритроцитов – СОЭ ( $r=-0,35$ ,  $p=0,007$ ), индексом DAS28 ( $r=-0,34$ ,  $p=0,039$ ). Также с этими

**Таблица 4.** Уровень 25(ОН)D в зависимости от отдельных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей  
Table 4. 25(OH)D levels depending on individual anamnestic, clinical, laboratory and instrumental parameters

	25(ОН)D	p
Возраст <60 лет	23,2 [18,3; 28,1]	>0,05
Возраст ≥60 лет	21,6 [17,7; 24,7]	
Пременопауза	22,3 [14,1; 26,8]	>0,05
Постменопауза	22,5 [18,7; 27,8]	
Время пребывания на открытом воздухе летом <16 ч/нед	20,3 [15,6; 25,5]	<b>0,032</b>
Время пребывания на открытом воздухе летом >16 ч/нед	23,5 [19,0; 32,9]	
Индекс коморбидности <4	22,5 [17,8; 28,0]	>0,05
Индекс коморбидности ≥4	21,7 [19,9; 25,9]	
Количество сопутствующих заболеваний <3	24,7 [17,84; 28,1]	>0,05
Количество сопутствующих заболеваний ≥3	21,5 [17,9; 25,1]	
ОП	22,7 [16,2; 29,6]	>0,05
• остеопения	22,4 [18,9; 27,8]	
• нормальная МПК	22,0 [17,7; 26,9]	
Саркопения -	24,7 [20,4; 33,8]	<b>0,039</b>
Саркопения +	20,8 [17,6; 26,8]	
ОЖМ<35%	25,6 [19,1; 30,5]	<b>0,037</b>
ОЖМ>35%	21,4 [18,3; 26,8]	
Длительность РА<8 лет	21,8 [16,4; 26,9]	>0,05
Длительность РА≥8 лет	22,4 [18,7; 27,8]	
СОЭ<20 мм/ч	22,5 [17,6; 25,5]	>0,05
СОЭ≥20 мм/ч	23,6 [20,3; 32,3]	
СРБ<6 г/л	22,7 [19,1; 29,9]	>0,05
СРБ≥6 г/л	21,8 [16,3; 25,9]	
DAS28 – низкая	25,9 [20,6; 31,1]*	<b>0,030</b>
DAS28 – умеренная	22,9 [19,3; 32,3]	
DAS28 – высокая	21,5 [16,3; 25,9]*	
Биологические препараты +	22,5 [17,6; 27,9]	>0,05
Биологические препараты -	21,7 [20,3; 27,3]	
ГК+	22,9 [18,6; 28,1]	>0,05
ГК-	22,2 [16,0; 27,3]	
Лица, получавшие колекальциферол	24,9 [20,4; 33,5]	<b>0,042</b>
Лица, не получавшие колекальциферол	21,4 [16,4; 25,6]	

параметрами негативные ассоциации 25(ОН)D обнаружены в подгруппе женщин с ОЖМ<35%: с СРБ ( $r=-0,52$ ,  $p=0,005$ ), СОЭ ( $r=-0,36$ ,  $p=0,045$ ) и индексом DAS28 ( $r=-0,60$ ,  $p=0,003$ ).

Таким образом, обнаружена большая частота дефицита и гиповитаминоза D у женщин с РА, которая составила 79%.

Уровень 25(ОН)D значимо ниже у больных РА с саркопенией, ожирением, высокой активностью по DAS28, а также у лиц, не получавших дополнительно препараты витамина D.

## Обсуждение

В наше исследование включены 86 женщин старше 40 лет с РА, медиана показателя 25(ОН)D составила 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл. Для определения статуса витамина D использовался уровень сывороточного прогормона 25(ОН)D с периодом полураспада 2–3 нед. Данный показатель лучше отражает общий статус витамина D, поскольку период полураспада 1,25(ОН)D составляет всего 3–4 ч [18, 19]. Нормальный уровень витамина D выявлен только у 21% пациенток. Следует заметить, что низкие показатели 25(ОН)D характерны и для других ревматических заболеваний, так, в частности, в одной из наших предыдущих работ опубликованы данные о статусе витамина D у пациентов с системной склеродермией, у которых нормальный уровень витамина D обнаружен только у 9% обследованных больных [20].

Высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D при РА показана в крупном эпидемиологическом исследовании японских авторов, в котором приняли участие почти 4,8 тыс. пациентов. Низкий уровень витамина D выявлен у 74,6% обследованных женщин, что практически совпало с нашими данными (79%), в то же время средний показатель 25(ОН)D в представленной работе меньше – 16,5±5,9 нг/мл, при том что активность РА в описываемой когорте оказалась существенно ниже по сравнению с нашей группой: средний уровень DAS28 составил 2,9 [2,2; 3,7] [10].

Независимость часто выявляемого низкого уровня витамина D от географического положения страны подтверждается в работе авторов из Саудовской Аравии, которые обследовали 102 пациентов, 82% из которых составляли женщины более молодые, чем в нашем исследовании (средний возраст 49,3±10,3 года), активность заболевания по DAS28 в этой группе также ниже, чем в нашей, и составляла 3,79±0,87. Однако ни эти факты, ни разница в инсоляции между странами не привели к более высоким значениям витамина D: дефицит выявлен у 57,8% пациентов, недостаточность – у 31,4% и нормальный уровень – только у 10,8% [21].

В исследовании, в котором принимали участие 13 стран Южной и Центральной Европы, средний уровень витамина D у больных РА в возрасте от 25 до 65 лет составил 17,6±9,8 нг/мл. В этой работе выявлены значимые различия в показателях 25(ОН)D в подгруппах лиц, принимавших и не принимавших дополнительно витамин D, – 20,2±10,8 и 16,2±9,0 соответственно [7]. Мы также обнаружили разницу в показателях 25(ОН)D в зависимости от факта его приема: 24,9 [20,4; 33,5] – в группе принимавших витамин D и 21,4 [16,4; 25,6] – в группе лиц, не получавших его дополнительно ( $p=0,042$ ). Необходимо отметить, что в подгруппе лиц, получавших препараты колекальциферола, у 48% пациентов – дефицит или недостаточность витамина D. На наш взгляд, достаточно высокая частота показателей 25(ОН)D, не соответствующих нормальным значениям, даже у лиц,

получавших терапию витамином D, указывает на необходимость лабораторного обследования перед началом приема колекальциферола с целью выявления лиц, нуждающихся в насыщении витамином D с последующим переходом на поддерживающую дозу.

При сопоставлении результатов 25(ОН)D с композиционным составом тела выявлено, что витамин D значимо ниже у пациенток с саркопенией и у женщин с ОЖМ>35% по сравнению с лицами с/без саркопении и с ОЖМ<35% ( $p=0,039$  и  $p=0,037$  соответственно). В то же время I. Karahan и соавт. не обнаружили различий в уровне витамина D у больных РА с саркопенией и без нее [22]. Мы не выявили разницы в уровне витамина D в зависимости от возраста, длительности РА, коморбидности, биологической терапии или приема ГК, величины СОЭ, СРБ. В то же время обнаружена разница в уровне витамина D в зависимости от DAS28: у пациентов с низкой активностью РА уровень витамина D значимо выше, чем у пациентов с высокой активностью (25,9 [20,6; 31,1] и 21,5 [16,3; 25,9] нг/мл соответственно). В многоцентровом европейском исследовании найдена негативная корреляция с величиной DAS28 ( $p<0,0001$ ) [7].

Несмотря на частые сообщения о наличии связи между витамином D и активностью РА, в некоторых работах она не выявлена. Например, U. Naqе и соавт. не обнаружили разницы в уровне и статусе витамина D между пациентами с активным РА (DAS28≥2,6) и в ремиссии – 28,3±14,2 и 28,1±14,7 соответственно. В этом исследовании также не обнаружено связи между витамином D с возрастом и длительностью РА [23]. Польские авторы показали высокую частоту дефицита витамина D (71,4%) и недостаточности (17,1%), при этом они не выявили связи с DAS28 [9].

В нашем исследовании 22% пациенток получали биологическую терапию. В этой подгруппе выявлены негативная корреляция уровня витамина D с ОЖМ ( $r=-0,51$ ,  $p=0,024$ ) и прямая корреляция со временем пребывания на открытом воздухе летом ( $r=0,82$ ,  $p=0,002$ ), которая также установлена для подгруппы лиц, принимавших ГК ( $r=0,53$ ,  $p=0,002$ ). В других подгруппах связь уровня 25(ОН)D с солнечной экспозицией отсутствовала, что может быть связано с небольшим числом пациентов и требует дальнейшего анализа по мере увеличения выборки пациентов с РА.

## Заключение

Установлена высокая частота дефицита и недостаточности витамина D у женщин с РА – 46 и 33%. Пациентам с саркопенией, ожирением, высокой активностью заболевания, а также не получавшим препараты колекальциферола необходимо рекомендовать исследовать величину 25(ОН) D в сыворотке крови для уточнения статуса витамина D с последующим решением о тактике назначения препаратов колекальциферола.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

АМИ – аппендикулярный мышечный индекс  
АММ – аппендикулярная мышечная масса  
БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
ГК – глюкокортикоиды  
ИМТ – индекс массы тела  
МПК – минеральная плотность кости

ОЖМ – общая жировая масса  
ОП – остеопороз  
РА – ревматоидный артрит  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
DAS-28 – индекс активности РА по 28 суставам (Disease activity score)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7(1):59-64. DOI:10.1016/j.autrev.2007.07.001
2. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. DOI:10.1210/er.2012-1000
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(3):230-3. DOI:10.1046/j.1525-1373.2000.22333.x
4. 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(2):118-21. DOI:10.1136/ard.58.2.118
5. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):606-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200424
6. Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, et al. Vitamin D deficiency, interleukin 17, and vascular function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1529-34. DOI:10.3899/jrheum.130012
7. Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, et al. European multicenter pilot survey to assess vitamin D status in rheumatoid arthritis patients and early development of a new Patient Reported Outcome questionnaire (D-PRO). *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):548-54. DOI:10.1016/j.autrev.2017.03.002
8. Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6):702-4. PMID: 17207389
9. Polasik K, Piotrowska E, Lipińska B, et al. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(4):667-70. DOI:10.18388/abp.2017\_1636
10. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1081-7. DOI:10.1007/s10067-013-2216-4
11. Hong Q, Xu J, Xu S, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1994-2001. DOI:10.1093/rheumatology/keu173
12. Turhanofflu AD, Güler H, Yönden Z, et al. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 31:911-4. DOI:10.1007/s00296-010-1393-6
13. Sahebari M, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, et al. 25(OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR), a cross-sectional study. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(3):148-55
14. Braun-Muscovici Y, Toledano K, Markovits D, et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int*. 2011;31:493-9. DOI:10.1007/s00296-009-1251-6
15. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25- dihydroxyvitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2011;14:332-9. DOI:10.1111/j.1756-185X.2011.01684.x
16. Salehi M, Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int*. 2012;32:2129-33. DOI:10.1007/s00296-011-1944-5
17. Остеопороз. Руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР, 2016 [Osteoporosis. A guide for doctors. Ed. OM Lesnyak. Moscow: GEOTAR, 2016 (in Russian)].
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81. DOI:10.1056/NEJMr070553
19. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. DOI:10.1093/ajcn/77.1.204
20. Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2019;13(1):58-63 [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):58-63 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-1-58-63
21. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D is a good marker for disease activity of rheumatoid arthritis disease. *Dis Markers*. 2015;2015:260725. DOI:10.1155/2015/260725
22. Karahan I, Aras S, Varli M, et al. The frequency of sarcopenia and associated factors in older patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Geriatr Gerontol*. 2020;2(2):41-5. DOI: 10.4274/ejgg.galenos.2020.314
23. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):745-7. PMID: 20883640

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU