

Н.В. Торопцова, С.Г. Аникин

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ВИТАМИН D И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ?

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова epid@iramn.ru

Contact: Natalya Vladimirovna Toroptsova epid@iramn.ru

Потребовалось почти 80 лет со дня открытия витамина D как «антирахитического» средства для понимания его роли в организме как гормона. Считается, что витамин D синтезируется в животном и растительном мире с древних времен; так, например, он образуется при воздействии солнечного света на фитопланктон, который появился на Земле примерно 750 млн лет назад.

Витамин D существует в двух формах: витамин D₃ (холекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол). Источниками поступления витамина D в организм являются пища и эндогенный синтез. Хорошо сбалансированная диета не всегда обеспечивает достаточное поступление витамина D, поскольку он содержится только в ограниченном числе продуктов: в форме D₂ – в растительных источниках или в форме D₃ – в животных источниках.

Эндогенный синтез происходит в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей типа B (УФ-B; длина волны 290–320 нм) в составе солнечного света. Энергия УФ-B излучения проходит эпидермис и дерму, области, где локализуется провитамин D (7-дегидрохолестерол), и превращает его в превитамин D. Температура кожи на протяжении дня способствует превращению провитамина D₃ в витамин D₃. Витамин D₃ связывается с циркулирующим белком-переносчиком (витамин D-связывающий белок) и затем покидает кожу и попадает в кровоток. Первый шаг в превращении витамина D в биологически активный гормон – это гидроксирование в 25-м положении в печени. Затем 25(OH)D в комплексе с витамин D-связывающим белком транспортируется циркулирующей кровью в почки, где происходит конечная фаза активации витамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. 1,25(OH)₂D в дальнейшем взаимодействует со многими органами-мишенями в тканях по всему организму путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), членом суперсемейства лиганд-активируемых факторов транскрипции (см. рисунок).

Классическое действие 1,25(OH)₂D на кишечник, кости, почки включает повышение абсорбции кальция, повышение мобилизации кальция из костей, установление адекватной концентрации кальция и фосфора в экстрацеллюлярной жидкости для обеспечения нормальной минерализации костей.

В последнее время были открыты дополнительные эффекты витамина D, не связанные с регулированием кальциевого гомеостаза. Большинство этих эффектов связано с влиянием витамина D на дифференцировку клеток и предотвращением их пролиферации. Обнаружено, что 1α-гидроксирование 25(OH)D происходит не только в почках, но и во многих других тканях. Внепочечно продуцируемый 1,25(OH)₂D действует как аутокринный агент

с клеточно-специфичными функциями, такими как ингибция клеточной пролиферации, стимуляция клеточной дифференциации и регуляции иммунитета. В то же время внепочечная 1α-гидроксилазная активность определяется локальными факторами – такими как цитокины и факторы роста, которые оптимизируют уровень 1,25(OH)₂D для их клеточно-специфического действия. Внепочечная 1,25(OH)₂D-1α-гидроксилазная активность зависит от сыровороточного уровня 25(OH)D. Большинство биологических действий 1,25(OH)₂D происходит за счет взаимодействия с VDR, которые находятся на клеточных и ядерных мембранах, приводя к геномным и негеномным эффектам. Экспрессия VDR выявлена в различных тканях и клетках: эпидермальных, гемопоэтических, иммунологических, во многих раковых клетках [1, 2].

Иммунная система: действие 1,25(OH)₂D на иммуносупрессию и продукцию цитокинов

Помимо влияния на миелоидные клетки, а также на моноциты/макрофаги при дифференцировке их в ОК, 1,25(OH)₂D обладает множеством эффектов на иммунную систему. VDR присутствуют на многих клетках иммунной системы, особенно на антигенпрезентирующих клетках (АПК), таких как моноциты/макрофаги, дендритные клетки. Циркулирующие спящие В- и Т-лимфоциты не экспрессируют VDR, но при бласт-трансформации или при активировании митогеном они начинают экспрессировать VDR и отвечают на 1,25(OH)₂D. В ряде исследований был показан хороший эффект 1,25(OH)₂D при аутоиммунных заболеваниях. Например, 1,25(OH)₂D подавляет антиген-индуцированную пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов, а также селективно подавляет развитие хелперных Т-клеток 1-го типа (Th1) путем ингибирования продукции цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 2 и 12, интерферона γ (ИНФ γ), фактор некроза опухоли α (ФНО α). При этом 1,25(OH)₂D стимулирует развитие Th2-клеток, и данное его действие может иметь позитивное значение при лечении аутоиммунных заболеваний. Кроме того, модуляция функции АПК посредством 1,25(OH)₂D может также играть роль в развитии Т-клеточного ответа. 1,25(OH)₂D и его аналоги подавляют дифференцировку и созревание дендритных клеток, превращение их в АПК, которые играют ключевую роль в индукции Т-опосредованного иммунного ответа [1–6].

Активированные макрофаги синтезируют 1,25(OH)₂D, так как они экспрессируют 1α гидроксилазу. Регулирование макрофагальной 1α-гидроксилазы отличается от такового в почках и осуществляется иммунными сигналами, такими как ИНФ γ, который стимулирует этот фермент. Макрофагальный фермент не подавляется ко-

нечным продуктом $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что может объяснять гиперкальциемию, связанную с гиперактивацией макрофагов при таких заболеваниях, как туберкулез и саркоидоз [7]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ также регулирует секрецию простагандина E_2 (PGE_2) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [2].

На различных моделях животных назначение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижало иммунный ответ при условии его назначения до развития или на ранних стадиях развития заболевания [3]. Так, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и его аналоги ингибируют развитие некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аллергический энцефаломиелит, рассеянный склероз, СКВ, тиреоидит, коллаген-индуцированные артриты, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа [8].

Витамин D и ревматоидный артрит – экспериментальные данные

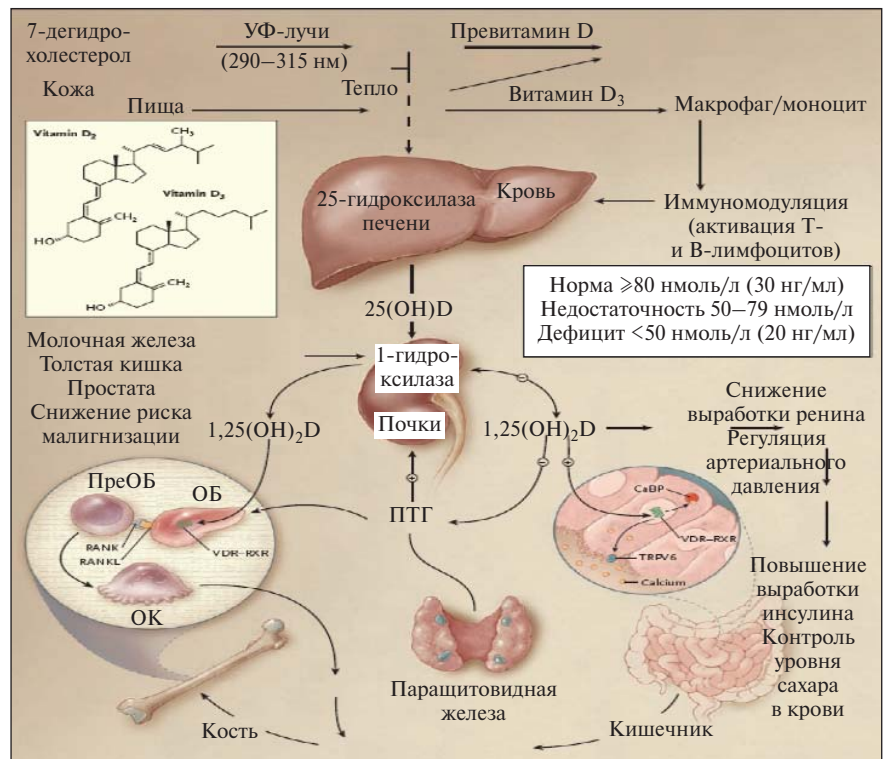
VDR были найдены в макрофагах, хондроцитах и синовиоцитах в синовии и областях хрящевых эрозий у больных ревматоидным артритом (РА), но не в тканях, взятых у здоровых лиц из контрольной группы. Местнопродуцируемый витамин D может действовать как паракринный фактор, снижая активность Т-клеток за счет ингибции клеточной пролиферации и снижения продукции медиаторов клеточного воспаления [7]. На модели у мышей было показано, что назначение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ предохраняет от возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний суставов [9].

Связь между возникновением ревматоидного артрита и потреблением витамина D

В нескольких исследованиях было изучено потребление витамина D с продуктами питания и добавками до начала РА и предпринята попытка связать его потребление с заболеваемостью РА. Так, в большом проспективном когортном исследовании IWHNS были проанализированы данные, полученные в ходе наблюдения за 29 368 женщинами в возрасте 55–69 лет без наличия РА на начало исследования. Продолжительность наблюдения составила 11 лет, в течение которых были зарегистрированы 152 новых случая возникновения РА. Потребление витамина D и кальция оценивали с помощью опросников. Авторы показали, что большее потребление витамина D (>468 МЕ/сут по сравнению с <221 МЕ/сут) обратно коррелировало с риском развития РА ($\text{OR}=0,67$; 95% ДИ 0,44–1,00; $p=0,05$), особенно у тех, кто принимал фармакологические добавки витамина D ($p=0,03$). При этом не было выявлено ассоциации между потреблением кальция и риском развития РА. В некоторых исследованиях было показано, что у курящих людей уровень витамина D в крови более низкий, поэтому во вторичном анализе оценивался риск развития РА у курящих женщин. Было продемонстриро-

вано увеличение риска РА в 1,8 раза (95% ДИ 1,16–2,75) у данной категории лиц и у людей с низким потреблением витамина D [10]. В другом исследовании, также проведенном в США, анализировались в ходе проспективного наблюдения в течение 1980–2002 гг. все случаи возникновения РА в двух когортах женщин (NHS и NHSII) общей численностью 186 389 человек (средний возраст 56 и 37 лет соответственно для каждой из когорт). Были выявлены 722 новых случая РА. Оценивали получение витамина D (как под влиянием УФ-солнечных лучей, так и с пищей и фармакологическими добавками) с помощью полуколичественных опросников. Проведенный мультивариантный анализ полученных данных с помощью COX-модели не выявил связи между уровнем потребления витамина D и риском РА. Для более молодой когорты (NHSII) была получена только одна значимая корреляция между потреблением витамина D более 400 МЕ/сут и повышенным риском РА ($\text{OR}=2,3$; 95% ДИ 1,1–5,1; $p=0,04$). Такой ассоциации не было получено для более старой когорты (NHS) и при общем анализе заболеваемости РА в двух когортах. По заключению авторов, их проспективное исследование не подтверждает гипотезы, что увеличение потребления витамина D может предохранять от развития РА. Однако использование полуколичественных опросников по изучению потребления витамина D для оценки его статуса в организме может быть недостаточно надежным методом для определения истинной его абсорбции и уровня в сыворотке крови, который, в конечном счете, влияет на развитие и течение аутоиммунного процесса [11].

Имеются данные, что в северных странах отмечается более высокая распространенность РА по сравнению с южными государствами. Например, в Финляндии она составляет 0,8%, а в Италии – 0,3%, что, возможно, связано также с УФ-облучением и выработкой витамина D. Проведенный нами анализ статистических данных Минздраво-



Метаболизм витамина D и его действие

развития Российской Федерации по распространенности и заболеваемости РА в России за 2009 г. показал, что имеется некоторая тенденция к повышению этих показателей в регионах, находящихся на севере нашей страны, по сравнению с югом: например, в Краснодарском крае (45° с. ш.) они составили 142 и 16,5 на 100 тыс. населения, а в Архангельской области (84° с. ш.) — 240,8 и 27,3 на 100 тыс., что может косвенно подтвердить предположение о том, что витамин D играет роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Однако предположение о том, что заболеваемость аутоиммунными болезнями, связанная с широтой обитания, хотя бы отчасти является следствием региональных различий в частоте гиповитаминоза D, на сегодняшний день остается гипотезой. Проверить ее мы сможем, получив более конкретные результаты при проведении многоцентрового проспективного исследования с изучением статуса витамина D в крови в динамике, как при раннем артрите, так и в развернутой стадии болезни.

Основанием для проведения таких работ является наличие соответствующих данных, полученных на малых выборках. Следует изучить статус витамина D до начала заболевания РА для того, чтобы доказать, что низкий уровень витамина D является не только результатом самого заболевания. Небольшое исследование, проведенное на донорах, не показало никаких различий в уровне витамина D в сыворотке крови за 1, 2 и 5 лет до начала заболевания между теми, у кого впоследствии развился РА, и здоровым контролем [12]. Однако нельзя исключить влияния различных условий хранения образцов в банке крови, которые могли свести к нулю эти различия. Поэтому M. Feseg и соавт. [13] предприняли попытку оценить ассоциацию между РА-связанными аутоантителами (ААТ) и уровнем 25(ОН)D у лиц с повышенным риском РА. Было обследовано 1210 человек, из которых 76 имели положительный тест на наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП (>5 ед/мл) или два и более позитивных тестов на ревматоидный фактор (РФ). Не было получено различий по 25(ОН)D между ААТ-позитивными лицами и контролем (ОР=1,23; 95% ДИ 0,93–1,63). Недостаточность витамина D была выявлена у 67% ААТ-позитивных лиц и у 75% лиц контрольной группы. Таким образом, данная работа не выявила ассоциации низкого уровня витамина D с присутствием ААТ в данной популяции, однако авторам не был известен уровень витамина D до появления ААТ у этих людей.

Уровень витамина D достигает пика осенью и снижается весной. На сегодняшний день не было обнаружено связи между временем года и возникновением РА, хотя сезон может влиять на активность заболевания. Так, большое наблюдательное исследование, в которое были включены 1665 больных РА, показало более высокую активность заболевания весной и более низкую осенью. Показатели DAS 28 и HAQ были достоверно выше весной по сравнению с осенью (DAS 28 составлял 3,8 и 3,68 и HAQ — 0,78 и 0,75 соответственно, $p < 0,0001$), также были выявлены аналогичные различия в показателях скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [14]. Однако в этом исследовании есть ограничение для подведения окончательных выводов о роли витамина D, так как его уровень в сыворотке крови не измерялся.

В двух других исследованиях изучался уровень витамина D у пациентов с достоверным РА, но ни в одном из них не было выявлено связи между 25(ОН)D и СРБ или

СОЭ. Интерпретация этих данных трудна из-за большой продолжительности болезни. Кроме того, пациенты принимали различные противоревматические препараты, что может мешать обнаружению связи между витамином D и активностью РА.

M. Cutolo и соавт. [15] изучали уровень 25(ОН)D зимой и летом у женщин с РА, проживавших в Северной (Эстония) и Южной (Италия) Европе, и его связь с активностью заболевания, определявшейся по DAS 28. Авторы выявили значимые различия в уровне 25(ОН)D в зависимости от времени года в обеих группах обследованных ($p=0,0005$). Концентрация витамина D была достоверно выше у пациентов из Италии как летом, так и зимой ($p=0,0116$), такие же закономерности были выявлены и среди здорового контроля. Не было получено различий по содержанию витамина D между больными РА и контролем в обеих странах. Выявлена обратная корреляция между уровнем витамина D и DAS 28 среди пациентов из Южной Европы летом ($r=-0,57$; $p < 0,001$) и пациентов из Северной Европы зимой ($r=-0,40$; $p < 0,05$). Активность заболевания была выше у больных из Северной Европы по сравнению с Южной (DAS 28 равнялся $4,19 \pm 1,24$ и $3,73 \pm 1,69$ соответственно), а уровень 25(ОН)D был значимо выше у больных РА из Италии по сравнению с больными из Эстонии.

Еще одно исследование представили S. Patel и соавт. [16]. Они анализировали результаты обследований 206 пациентов с ранним полиартритом (РПА) из регистра NOAR (Великобритания), в который поступают данные из первичного звена здравоохранения о вновь заболевших пациентах с артритом. Критерием включения в исследование был синовит двух и более суставов, длившийся более 4 нед; пациенты не должны были получать глюкокортикоиды (ГК), а прием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) должен был длиться не более 6 нед. В течение первых 6 мес заболевания пациенты были обследованы, включая взятие крови. У 35% больных поставлен диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Повторное обследование было проведено через 1 год, однако образец сыворотки не брался. Через 12 мес число больных с достоверным РА возросло до 45%. В начале исследования уровень метаболитов витамина D был ниже у пациентов с РА, чем у лиц, не удовлетворявших критериям РА. Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с большинством маркеров активности и тяжести заболевания, в то время как уровень $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ — только с HAQ. Увеличение уровня 25(ОН)D на 10 нг/мл ассоциировалось со снижением DAS 28 на 0,3 балла и уменьшением уровня СРБ примерно на 25%. Уровни активных метаболитов витамина D в начале исследования были достоверно ниже у тех больных, которые соответствовали критериям РА через год. Уровень витамина D в начале исследования — предиктор значения HAQ через год. Так, выявлена значимая обратная корреляция между метаболитами витамина D и HAQ, при этом увеличение уровня 25(ОН)D на каждые 10 нг/мл повышали на 59% шансы пациента быть через год наблюдения в нижней квартили по HAQ (анализ с коррекцией на базисную терапию). Кроме того, уровень 25(ОН)D на начало исследования обратно коррелировал с количеством болезненных суставов через год [16].

Потенциальное влияние недостаточности витамина D на заболеваемость и тяжесть течения РА недавно изуча-

лось у темнокожих американцев с ранним РА. Недостаточность витамина D более часто встречается у чернокожих американцев по сравнению с другими расами, что, возможно, связано как с небольшим его потреблением с пищей, так и со сниженным образованием в коже из-за ее пигментации [17]. 266 пациентов с ранним РА были обследованы в начале заболевания и через 3 года. Половина пациентов имели уровень витамина D ниже 15 нг/мл, чаще в зимнее время. Частота недостаточности витамина D среди лиц репродуктивного возраста была выше (56%), чем в популяции без РА (42%). В начале заболевания была обнаружена обратная корреляция содержания 25(OH)D с уровнем боли ($\beta=-0,24$; $p=0,04$), числом припухших суставов ($\beta=-0,49$; $p=0,04$) и активностью заболевания по DAS 28 ($\beta=-0,11$; $p=0,05$), но через 3 года эта зависимость уже не выявлялась. Мультивариантный анализ не показал связи между 25(OH)D и признаками активности РА как при включении в программу, так и через 3 года, что, возможно, связано с различиями в возрасте и взятием крови в разные сезоны. Выявлена прямая корреляция с позитивным тестом на РФ на первом визите (ОР=1,22; 95%ДИ 1,0–1,49; $p=0,05$ на каждые 10 нмоль/л), но эта связь была нивелирована при коррекции данных по индексу массы тела (ИМТ) ($p=0,08$). За период 3-летнего наблюдения не было обнаружено влияния уровня витамина D на прогрессирование эрозивных изменений на рентгенограммах мелких суставов кистей и запястья по Sharp. Однако полученные авторами результаты исследования не могут экстраполироваться на другие этнические группы, так как возможны расовые особенности влияния статуса витамина D. Кроме того, уровень 25(OH)D оценивался только при включении в исследование, не учитывались получение пациентами добавок витамина D и базисная терапия.

В работе U.J. Naqе и S.J. Bartlett [18] были обследованы 62 пациента РА (средний возраст 57,6 года, средняя продолжительность заболевания 11,6 года), среди которых у 61% лиц была недостаточность витамина D (<30 нг/мл). Уровень 25(OH)D негативно коррелировал с DAS 28 ($r=-0,38$), болью ($r=-0,49$) и HAQ ($r=-0,54$); $p<0,01$.

В 2010 г. опубликована еще одна работа, в которой изучалась распространенность недостаточности витамина D в когорте ветеранов ВВС США, страдающих РА (средняя продолжительность болезни 12 лет). В исследование были включены 850 человек, проживавших в разных штатах США. Распространенность недостаточности витамина D (<30 нг/мл) 25(OH)D составила 84%, а дефицита (<20 нг/мл) – 43%. Пациенты, получавшие препараты витамина D, реже имели его дефицит. Дефицит 25(OH)D встречался среди темнокожих пациентов чаще, чем среди белого населения (67 и 37% соответственно). Не выявлено влияния широты проживания на уровень витамина D, а недостаточность его встречалась с одинаковой частотой в штатах, находящихся как на широте 41° с. ш., так и на широте 34° с. ш. Проведенный мультивариантный анализ показал 2-кратное увеличение риска недостаточности и дефицита витамина D у АЦЦП-позитивных пациентов; кроме того, с дефицитом витамина D ассоциировались высокий уровень СРБ и число болезненных суставов. Не выявлено корреляций с DAS, оценкой состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), позитивностью по РФ, рентгенологическими изменениями [19].

Генетические исследования

На основании эпидемиологических и когортных исследований по изучению статуса витамина D у больных РА было сделано предположение о возможной связи между полиморфизмом гена VDR и развитием РА. При изучении полиморфизмов BsmI и TaqI слабая, но статистически значимая ассоциация была найдена между ранним РА и гомозиготным BBtt VDR-генотипом [20]. Однако это не подтвердилось в немецком исследовании, в котором пациенты были гетерозиготны и имели Bb- и Tt-генотипы достоверно чаще, чем здоровый контроль (для BsmI $p=0,026$, для TaqI $p=0,017$). В то же время в этой работе была выявлена значимая ассоциация между FokI-полиморфизмом VDR генотипа и семейным анамнезом РА ($p=0,0012$) [21].

Еще в одном исследовании больные РА с BB- или Bb-генотипом имели более высокие HAQ, СОЭ, получили большую кумулятивную дозу ГК и БПВП, имели более низкие уровни гемоглобина и альбумина, чем пациенты с bb-генотипом ($p<0,05$). Авторы сделали вывод, что наличие bb-генотипа BsmI-полиморфизма VDR-гена связано с более легким течением РА [22]. В противоположность этим данным, исследование из Кореи по изучению связи генотипа с эрозивным процессом не показало наличия ассоциаций между ними, но это могло быть обусловлено редкой экспрессией BB-генотипа в этой популяции [23].

РА и риск падений

Падения широко распространены в общей популяции, частота их растет с увеличением возраста, и они вызывают значительные повреждения, такие как переломы, приводя к повышенной заболеваемости и смертности. Известно, что у пожилых людей падения ассоциируются с низким уровнем витамина D, который и является одной из причин падений [24, 25]. Это связано с действием витамина D на мышечную функцию, как за счет поддержания кальциевого гомеостаза, так и за счет прямого эффекта на рост и дифференцировку мышечных клеток. Исследования по изучению эффективности назначения добавок витамина D на риск падений противоречивы, но метаанализ 2007 г. подтвердил его положительное действие в отношении их предотвращения [26]. Падения часто встречаются и у пациентов с РА, но у них имеется больше факторов риска падений, чем в контроле. Механизм падений комплексный, связан со сниженной мышечной массой, нарушением зрения и функциональной недостаточностью [27–29]. Не исключено, что назначение витамина D может снизить частоту падений за счет увеличения мышечной силы и снижения активности воспалительного процесса в суставах ног, хотя к настоящему времени не было проведено работ для оценки данного эффекта у больных РА.

РА и остеопороз

Больные РА имеют повышенный риск развития остеопороза (ОП) и связанных с ним переломов [30]. Кроме общих факторов риска (ФР), имеются и специфические, связанные с артритом: воспаление, обездвиженность, прием ГК. VDR-полиморфизм также связан с повышенной потерей костной массы у больных РА. A. Gough и соавт. сообщили, что tt-генотип у пациентов с ранним РА был связан с повышенной потерей минеральной плотности костной ткани (МПКТ): средняя потеря МПКТ в поясничном отделе позвоночника составила 4,9% по сравнению с 0,1%

у лиц, имевших ТТ-генотип ($p < 0,05$). В проксимальном отделе бедра эти потери составили 9,6 и 3,9% соответственно ($p < 0,01$). В этой работе также была выявлена корреляция между СОЭ и HAQ, с одной стороны, и снижением МПКТ в обоих исследованных регионах – с другой [31].

P. Rass и соавт. изучили другой аллель гена VDR – BsmI – и показали, что частота bb-генотипа хотя и была выше у больных РА, чем в здоровом контроле, но не достоверно. В то же время более низкая МПКТ наблюдалась при генотипах BB и Bb по сравнению с теми, кто имел bb-генотип ($p < 0,05$), а экскреция деоксипиридинолина и кальция с мочой была ниже при bb-генотипе ($p < 0,05$). Авторы не выявили связи BsmI-генотипа ни с одним из маркеров активности РА [32].

Кроме того, у пациентов с низким уровнем витамина D возможно развитие вторичного гиперпаратиреоза, что ведет к потере костной массы, а специфичные для РА факторы риска могут ее усиливать. Высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) ассоциируется с мышечной слабостью и падениями независимо от уровня витамина D. P. Oelzner и соавт. изучили связь между активностью заболевания и уровнями метаболитов витамина D и ПТГ у больных РА и обнаружили, что уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и ПТГ негативно коррелировали с содержанием СРБ ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Обратная корреляция была обнаружена между $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и активностью заболевания как в группе получавших ГК, так и в группе без них ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), а также у женщин в пре- и постменопаузе ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) и у мужчин ($p < 0,01$). Кроме того, выявлена положительная корреляция между активностью заболевания и уровнем маркеров костной резорбции ($p < 0,05$). Таким образом, была продемонстрирована связь активности РА с нарушением метаболизма витамина D и повышенной костной резорбцией [33].

Назначение препаратов витамина D (с кальцием или без него) не всегда обеспечивает достаточное уменьшение потери костной массы при РА без дополнительной активной терапии (например, бисфосфонатами), но коррекция его дефицита необходима всем пациентам [34].

Коррекция дефицита витамина D

По мнению экспертов, у большинства людей необходимо поддерживать уровень витамина D > 80 нмоль/л. Эта рекомендация основана на данных одномоментных исследований, показавших, что при таком его уровне концентрации ПТГ находится в нормальных границах [35].

Исследования по внескелетным эффектам витамина D часто являются наблюдательными, и в них не учитывается его содержание на начало заболевания. Вероятно, для получения иммуномодуляторного эффекта у больных РА уровень витамина D должен превышать 80 нмоль/л. На когорте больных с ранним полиартритом было показано, что для снижения DAS 28 на 1 балл необходимо повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови выше 75 нмоль/л [16].

Для коррекции дефицита витамина D имеются две формы препарата – холекальциферол (D_3) и эргокальциферол (D_2). Витамин D_3 более эффективно повышает уровень $25(\text{OH})\text{D}$. H. Trang и соавт. [36] показали, что при использовании в течение 2 нед препаратов витамина D в дозе 4000 МЕ/сут содержание $25(\text{OH})\text{D}$ у тех, кто принимал холекальциферол, было на 70% выше, чем при назначении эргокальциферола. В другом исследовании после одно-

кратного приема 50 000 МЕ эргокальциферола уровень $25(\text{OH})\text{D}$ уже через 14 дней снизился до первоначального значения, а у тех, кто однократно получил ту же дозу холекальциферола, он оставался повышенным, при этом через 28 дней он превышал тот пик, который был достигнут после приема витамина D_2 [37]. При пероральном приеме или внутримышечном введении 300 000 МЕ холекальциферол приводил к более быстрому и продолжительному подъему $25(\text{OH})\text{D}$ и к большему снижению уровня ПТГ по сравнению с эргокальциферолом. Внутримышечное введение не имело преимуществ, а эффективность витамина D_3 была в 2 раза выше, чем витамина D_2 [38].

Интоксикация на фоне приема витамина D очень редкое явление и не встречается при уровне $25(\text{OH})\text{D}$ ниже 374 нмоль/л. R. Vieth и соавт. [39] продемонстрировали отсутствие токсичности после назначения холекальциферола в дозе 28 000 МЕ в неделю в течение более 6 мес, а R. Heaney и соавт. [40] показали, что прием 5000 и 10 000 МЕ в сутки в течение 20 нед не вызывал гиперкальциемии ни у одного из участников исследования.

Исследование еще 12-летней давности по назначению дополнительно 2 мкг/сут $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ больным с РА, получавшим противоревматическую терапию, показало снижение активности заболевания у 89% пациентов, причем у 45% из них достигнута полная ремиссия. Не было зафиксировано ни одного случая гиперкальциемии. Однако в этом исследовании принимали участие только 19 больных и в нем не было контрольной группы [41].

Еще в одной работе [42] было показано, что назначение альфакальцидола по 0,75–1,0 мкг/сут 15 пациентам с РА и остеопорозом в постменопаузе приводило к достоверному снижению активности болезни, в то время как в группе контроля и в группе женщин с РА и сохраненным менструальным циклом такого влияния не наблюдалось. В этой работе не изучался уровень витамина D в крови, поэтому окончательных выводов автор по полученным результатам не делает.

Назначение кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) может иметь значение у пациентов с хроническими заболеваниями почек, когда гидроксирование в них снижено. Повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке может иметь иммуномодулирующее действие. Это подтверждается наличием обратной корреляции между уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и активностью РА. Однако активные метаболиты могут вызывать развитие гиперкальциемии, гиперкальциурию и увеличение риска возникновения мочекаменной болезни, что ограничивает их прием.

Приведенные выше материалы показывают, что в настоящее время роль витамина D в развитии и прогрессировании РА еще не установлена. Пока не известно, способны ли препараты витамина D эффективно воздействовать на течение болезни, и если да, то какие следует использовать дозы и схемы лечения? Должна ли это быть фиксированная доза препарата или ее необходимо титровать для достижения минимального порогового уровня сывороточных метаболитов витамина D? Какой препарат предпочтительней – нативный витамин D или его активный метаболит? Имеется ли генетическая предрасположенность у больных с определенным VDR-генотипом к развитию и более тяжелому течению РА в нашей популяции?

На эти и другие вопросы мы сможем ответить, проведя широкомасштабные хорошо спланированные исследования.

1. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662–87.
2. Mathieu C., Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174–9.
3. Lemire J. Vitamin D3, autoimmunity and immunosuppression. In: *Vitamin D*. 2nd ed. (D. Feldman, J.W. Pike, and F. Glorieux, eds). San Diego: Elsevier Academic Press, 2005:1753–62.
4. Lemire J.M., Archer D.C., Beck L., Spiegelberg H.L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3, preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125:1704–8.
5. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C. et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974–80.
6. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2009;48:210–2.
7. Hewison M., Adams J.S. Extra-renal 1 α -hydroxylase activity and human disease. In: *Vitamin D*, 2nd ed. (D. Feldman, J. W. Pike, and F. Glorieux, eds). San Diego: Elsevier Academic Press, 2005:1378–400.
8. Szodoray P., Nakken B., Gaal J. et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68:261–9.
9. Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68–72.
10. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. et al. Vitamin D is associated with lower risk of rheumatoid arthritis in older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthr Rheum* 2004;50:72–7.
11. Costenbader K.H., Feskanich D., Holmes M. et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530–5.
12. Nielsen M.M., van Schaardenburg D., Lems W.F. et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthr Rheum* 2006;54:3719–20.
13. Feser M., Derber L.A., Deane K.D. et al. Plasma 25,OH vitamin D levels not associated with rheumatoid arthritis-related autoantibodies in individuals at elevated risk for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(5):943–6.
14. Iikuni N., Nakajima A., Inoue E. et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* 2007;46:846–8.
15. 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;24:702–4.
16. Patel S., Farragher T., Berry J. et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthr Rheum* 2007;56:2143–9.
17. Craig S., Yu F., Curtis J.R. 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):275–81.
18. Haque U.J., Bartlett S.J. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5):745–7.
19. Kerr G.S., Sabahi I., Richards J.S. et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Rheumatoid Arthritis and Associations with Disease Severity and Activity. *J Rheumatol* 2010;38:53–9.
20. Garcia-Lozano J.R., Gonzalez-Escribano M.F., Valenzuela A. et al. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet* 2001;28:89–93.
21. Goertz B., Fassbender W.J., Williams J.C. et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:333–9.
22. Gomez-Vaquero C., Fiter J., Enjuanes A. et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol* 2007;34:1823–6.
23. Lee C.K., Hong J.S., Cho Y.S. et al. Lack of relationship between vitamin D receptor polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2001;16:188–92.
24. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265–81.
25. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *Br Med J* 2005;330:524–6.
26. Jackson C., Gaugris S., Sen S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D 3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185–92.
27. Kaz H., Johnson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:1267–71.
28. Armstrong C., Swarbrick C.M., Pye S.R., O'Neill T.W. Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1602–4.
29. Oswald A.E., Pye S.R., O'Neill T.W. et al. Prevalence and associated factors for falls in women with established inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:690–4.
30. Van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W.J. et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3104–12.
31. Gough A., Sambrook P., Devlin J. et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:864–8.
32. Rass P., Pakozdi A., Lakatos P. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:964–71.
33. Oelzner P., Miller A., Deschner F. et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.
34. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T. et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthr Rheum* 2002;46:1720–8.
35. Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F. et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–6.
36. Trang H., Cole D.E., Rubin L.A. et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854–8.
37. Armas L.A.G., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.
38. Romagnoli E., Mascia M.L., Cipriani C. et al. Short and long term variation in serum calcitrophic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015–20.
39. Vieth R., Kimball S., Hu A., Walfish P.G. Randomized comparison of the effect of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical response and the well-being of patients. *Nutr J* 2004;3:8–18.
40. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204–10.
41. Andjelkovic Z., Vojinovic J., Pejnovic N. et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH)D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453–6.
42. Лукасян Д.А. Остеопороз у больных ревматоидным артритом, его коррекция альфакальциолом: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.

Поступила 12.01.2011