



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.72-002.77-055.2:612.015.6

СТАТУС ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Тураев Ихтиёр Абдуллаевич

Ташкентский государственный медицинский университет, ассистент

turaev.ikhhtiyor.0993@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-2910-1242>

Tel: (91) 545 85 25



Annotatsiya. Revmatoid artrit (RA) bilan kasallangan ayollarda D vitaminining holatini baholash va uning komorbidlik, kasallik faolligi va tana tarkibi komponentlari bilan birgalikda o'rganish.

Abstract. 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

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

Ключевые слова: ревматоидный артрит, витамин D, колекальциферол, DAS28, саркопения, ожирение.

ВВЕДЕНИЕ. 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].

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. Gopinath и соавт. [8], 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. [9] 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.

МЕТОДЫ И МЕТОДОЛОГИЯ. 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. 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 (кг/м²). При ИМТ 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 (кг/м²) – 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 кг/м². МПК определяли в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) 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 иммунохемилюминисцентном 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≤25(OH)D<30 нг/мл диагностировали недостаточность витамина D; при 10≤25(OH)D<20 нг/мл – дефицит, а при 25(OH)D<10 нг/мл – выраженный дефицит витамина D.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc., USA). В зависимости от соответствия закону 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 χ^2 – для



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

качественных. Для выявления ассоциаций между признаками применяли корреляционный анализ по Спирмену (r). Статистическая значимость полагалась при $p < 0,05$.

Таблица 1 Характеристика лиц, включенных в исследование

Параметры	n (%)
Возраст, лет	58,1±8,5
Рост, см	161 [156; 165]
Масса тела, кг	67 [61; 74]
ИМТ, кг/м ²	26,0 [23,2; 28,9]
Недостаточная масса тела (ИМТ<18 кг/м ²),	0 (%)
Нормальная масса тела (18≤ИМТ<25 кг/м ²)	37 (43)
Избыточная масса тела (25≤ИМТ<30 кг/м ²),	30 (35)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), 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,	47 (55%)
Число пациентов, имевших ≥3 заболеваний,	39 (45%)
Индекс коморбидности Charlson,	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

Таблица 2. 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	5 (6)
• анти-В-клеточные препараты	4 (5)
• ингибиторы интерлейкина-6	2 (2)
• биологические препараты с другим механизмом действия	8 (9)
Прием препаратов витамина D	42 (49)
Доза витамина D	400 [400; 800]
Число пациентов, принимавших ≥1000 МЕ/сут	6 (7)

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)



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

принимали 45% обследованных лиц, а 22% – биологические препараты. Добавки витамина D принимали 49% женщин, при этом рекомендованную норму – лишь 7% (табл. 2). 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%). Медиана витамина D составила 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл, при этом только 1/5 обследованных лиц имели нормальный уровень 25(OH)D, а у 46 и 33% пациенток установлены недостаточность и дефицит витамина D соответственно (табл. 3).

Таблица 3 Статус 25(OH)D и дополнительный прием препаратов витамина D в обследованной группе, 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)	

Из 68 человек с низким уровнем витамина D только 28 (41%) дополнительно принимали колекальциферол, а его средняя суточная доза составила 621 ± 364 мг. Лишь 6 (9%) женщин получали витамин D в дозе 1000 МЕ или более. Лица с нормальным уровнем 25(OH)D значимо чаще принимали дополнительно препараты витамина D, чем лица с его дефицитом или недостаточностью (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(OH)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. Проведенный корреляционный анализ по всей группе не выявил ассоциаций между показателями 25(OH)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(OH)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(OH)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



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

этим параметрами негативные ассоциации 25(OH)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(OH)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(OH)D составила 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл. Для определения статуса витамина D использовался уровень сывороточного прогормона 25(OH)D с периодом полураспада 2–3 нед. Данный показатель лучше отражает общий статус витамина D, поскольку период полураспада 1,25(OH)D составляет всего 3–4 ч.

Нормальный уровень витамина D выявлен только у 21% пациенток. 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(OH)D в представленной работе меньше – $16,5 \pm 5,9$ 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 частого выявления 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 $49,3 \pm 10,3$ года), активность заболевания по DAS28 в этой группе также ниже, чем в нашей, и составляла $3,79 \pm 0,87$. 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 $17,6 \pm 9,8$ нг/мл. В этой работе выявлены значимые различия в показателях 25(OH)D в подгруппах лиц, принимавших и не принимавших дополнительно витамин D, – $20,2 \pm 10,8$ и $16,2 \pm 9,0$ соответственно [7]. Мы также обнаружили разницу в показателях 25(OH)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(OH)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(OH)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 [2]. 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



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

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 ($DAS28 \geq 2,6$) и в ремиссии – $28,3 \pm 14,2$ и $28,1 \pm 14,7$ соответственно. В этом исследовании также не обнаружено связи между витамином D с возрастом и длительностью РА [3]. 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(OH)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(OH) D в сыворотке крови для уточнения статуса витамина D с последующим решением о тактике назначения препаратов колекальциферола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2017;7(1):59-64. DOI:10.1016/j.autrev.2017.07.001
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.* 2020;223(3):230-3. DOI:10.1046/j.1525-1373.2020.22333.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. 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.* 2016;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