

Улосевич Д.С.

## **ОЦЕНКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И СИСТЕМНЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Научные руководители: к.б.н., доцент Рябцева Т.В., к.м.н., доцент Рутковская Ж.А.

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Аннотация.** Проведено сравнительное исследование уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом (n=30), системной склеродермией (n=25) и условно здоровых доноров (контроль, n=28). Методом иммуноферментного анализа установлено статистически значимое снижение концентрации витамина D у пациентов с РА (медиана 5,93 (3,72; 21,95) нг/мл; p<0,05) и тенденция к снижению у пациентов с ССД (медиана – 9,42 (2,46; 21,62) нг/мл; p<0,05) по сравнению с контрольной группой (медиана – 13,76 нг/мл). Результаты исследования указывают на выраженный дефицит витамина D при аутоиммунной патологии соединительной ткани и подтверждают роль хронического воспаления и фиброза в нарушении его метаболизма. Результаты обосновывают необходимость скрининга и персонализированной коррекции дефицита витамина D у данных категорий пациентов.

**Ключевые слова:** витамин D, системный склероз, ревматоидный артрит, иммуноферментный анализ, U-критерий Манна-Уитни.

**Введение.** Дефицит витамина D у пациентов, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системный склероз (СС) и ревматоидный артрит (РА), представляет собой актуальную проблему, обусловленную высокой распространенностью данного состояния и его возможным влиянием на патогенетические механизмы. В последние годы накоплен значительный объем научных данных, указывающих на основную роль витамина D не только в регуляции кальциевого и фосфорного обмена, но и в модуляции иммунных процессов.

Согласно данным литературы, дефицит витамина D у пациентов с ревматоидным артритом коррелирует с более агрессивным течением заболевания, что проявляется в усилении воспалительного процесса, ускоренном формировании костных эрозий и снижении эффективности проводимой терапии. Этот феномен обусловлен способностью витамина D ингибировать дифференцировку провоспалительных Th-17 и продукцию связанных с ними цитокинов, таких как IL-17, которые играют ключевую роль в патогенезе РА [1].

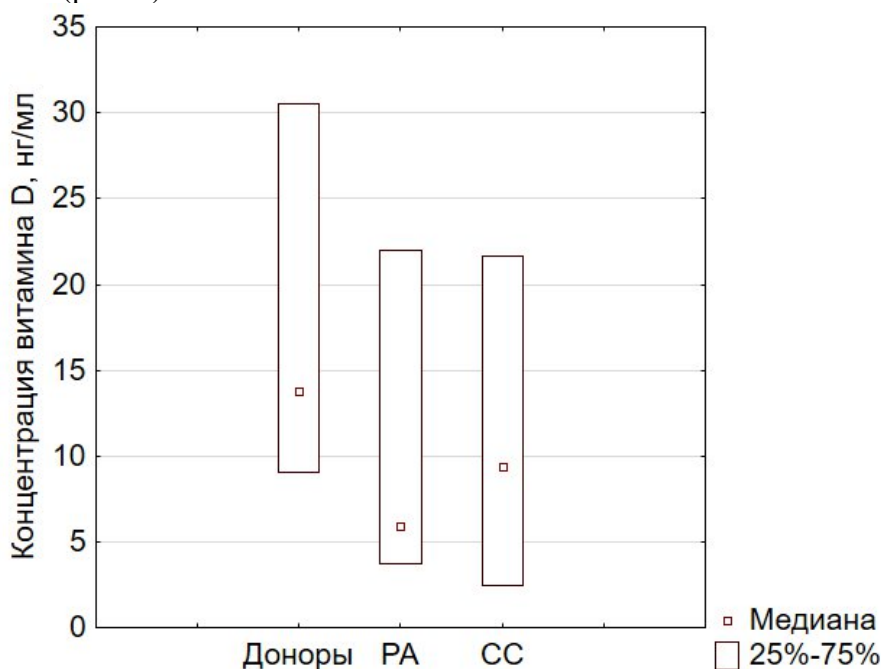
У пациентов с системным склерозом дефицит витамина D способствует развитию фиброзных изменений через модуляцию TGF- $\beta$ -зависимых процессов, включающих активацию фибробластов и синтез коллагена. Кроме того, дефицит витамина D может потенцировать сосудистые осложнения, такие как эндотелиальная дисфункция и нарушение микроциркуляции, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и коррекции данного состояния для предотвращения прогрессирования заболевания [2].

Кроме того, остается недостаточно изученным вопрос об оптимальных схемах коррекции дефицита витамина D при системных заболеваниях соединительной ткани, что требует проведения дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к лечению. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов оптимальной концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови признается 30-100 нг/мл, недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл, дефицитом – менее 20 нг/мл [3].

**Цель исследования.** Изучить концентрацию витамина D в сыворотке пациентов с ревматоидным артритом и системным склерозом, сравнить полученные величины с концентрацией витамина в сыворотке условно здоровых доноров и с рекомендуемыми нормами.

**Материал и методы.** В исследование было включено 30 пациентов с ревматоидным артритом и 25 пациентов с системным склерозом, проходивших лечение в ревматологическом центре ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантации и гематологии» (Минск, Республика Беларусь). Группа контроля включала условно здоровых доноров (n=28). Концентрацию витамина D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов 25(OH)D Vitamin D ELISA Kit (США). Обработку полученных результатов проводил в программном обеспечении STATISTICA 10.

**Результаты исследования.** Проведенный анализ концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом и системным склерозом выявил значимые нарушения витаминного статуса по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженный дефицит отмечался в группе пациентов с ревматоидным артритом, где медианный уровень составил 5,93 (3,72; 21,95) нг/мл, что соответствует критериям тяжелого витамин-D-дефицита. У пациентов с системной склеродермией медианная концентрация 9,42 (2,46; 21,62) нг/мл также свидетельствовала о существенном недостатке, хотя и менее выраженном. Контрольная группа демонстрировала относительно более высокие показатели (13,76 (9,09; 30,49) нг/мл), однако даже эти значения оставались ниже рекомендуемого оптимального уровня (рис. 1).



**Рисунок 1.** Диаграмма размаха уровня витамина D у условно здоровых доноров, пациентов с РА и пациентов с СС

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у пациентов и здоровых доноров, включенных в исследование, наблюдается значительный недостаток витамина D, который более выражен у пациентов с РА.

U-критерий Манна-Уитни для сравнения концентрации витамина D у доноров и пациентов с ревматоидным артритом демонстрируют статистически значимые различия между исследуемыми группами. Анализ показал, что сумма рангов в группе доноров составила 961,00, тогда как в группе пациентов с РА этот показатель был значительно ниже — 692,00. Значение U-критерия составило 257,00, что свидетельствует о существенном различии в распределении уровней витамина D между двумя группами.

Статистическая значимость данного различия подтверждается Z-статистикой ( $Z = 2,37$ ) и соответствующим p-уровнем ( $p = 0,018$ ), который сохраняет свою значимость и при использовании поправки на непрерывность ( $p = 0,018$ ). Поскольку полученный p-уровень ниже общепринятого порога значимости ( $p = 0,05$ ), можно сделать вывод о наличии достоверных различий в концентрации витамина D между донорами и пациентами с РА.

Кроме того, точный  $p$ -уровень (0,017) также подтверждает статистическую значимость результатов. Размеры выборок в группах составили 28 человек для доноров и 29 человек для пациентов с РА, что указывает на достаточную полноту исследования для выявления различий.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что уровень витамина D у пациентов с РА статистически значимо ниже, чем у условно здоровых доноров. Эти данные согласуются с исследованиями, где хроническое воспаление, характерное для ревматоидного артрита, оказывает влияние на метаболизм витамина D, формируя порочный круг, в котором дефицит этого важного регулятора иммунитета усугубляет воспалительные процессы, а само воспаление, в свою очередь, еще больше снижает доступность активных форм витамина D.

Кроме того, хроническое воспаление влияет на транспорт витамина D в организме. Основной переносчик витамина D в крови – витамин D-связывающий белок (DBP) – может подвергаться протеолитическому расщеплению при воспалительных процессах, что приводит к уменьшению его стабильности в кровотоке. Также было показано, что при воспалении изменяется конформация DBP, что может влиять на доступность связанного с ним витамина D для тканей [4]. Воспаление не только снижает биодоступность витамина D, но и может вызывать резистентность тканей к его действию. Провоспалительные цитокины модулируют экспрессию рецептора витамина D (VDR) в различных тканях, что может нарушать передачу сигнала даже при наличии достаточного количества активной формы витамина.

U-критерий Манна-Уитни для сравнительного анализа концентрации витамина D в сыворотке крови у условно здоровых доноров и пациентов с системным склерозом демонстрируют отсутствие статистически значимых межгрупповых различий при сохранении определенной тенденции к снижению показателей в группе пациентов. Суммарные ранговые значения составили 845,00 и 586,00 для групп доноров и больных системным склерозом соответственно, при этом расчетное значение U-статистики (262,00) и соответствующая стандартизованная Z-статистика (1,56) сопровождаются асимптотическим  $p$ -уровнем 0,12, что превышает общепринятый порог статистической значимости ( $p = 0,05$ ). Анализ точного двустороннего  $p$ -значения (0,12) и результатов с поправкой на непрерывность ( $p=0,11$ ) подтверждает тенденцию к статистической достоверности.

Выявленная тенденция к снижению уровня витамина D у пациентов с СС представляет научный интерес в контексте современных представлений о иммуномодулирующей роли витамина D<sub>3</sub> и его активных форм в патогенезе аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, где хроническое воспаление и фиброз при системной склеродермии формируют патогенетический каскад, приводящий к значительному снижению уровня витамина D через многоступенчатые механизмы нарушения его метаболизма и функциональной активности.

Фиброзные изменения, являющиеся патогномичным признаком СС, создают дополнительные барьеры для метаболизма витамина D. Прогрессирующее утолщение базальной мембраны микрососудов и фиброз приводят к нарушению кровоснабжения органов, участвующих в метаболизме витамина D. В печени это проявляется снижением активности 25-гидроксилазы, что уменьшает образование 25(OH)D — основного циркулирующего маркера витаминного статуса. В коже фиброз дермы и утолщение базальной мембраны капилляров создают барьер для проникновения УФ-излучения, необходимого для фотохимического синтеза витамина D<sub>3</sub> из 7-дегидрохолестерина [5].

Полученные результаты позволяют выдвинуть гипотезу о том, что выраженность витамин-D-дефицита может отражать степень дисрегуляции иммунной системы при различных аутоиммунных заболеваниях. Это открывает новые перспективы для разработки персонализированных подходов к коррекции витаминного статуса у пациентов с аутоиммунной патологией.

**Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует значительное снижение уровня витамина D у пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией по сравнению с условно здоровыми донорами. Установлено, что концентрация 25(OH)D у больных РА в среднем в 2,5 раза ниже, а у пациентов с СС – в 1,6 раза ниже, чем в контрольной

группе условно здоровых доноров, что подтверждает важную роль витаминной недостаточности в патогенезе обоих заболеваний.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о комплексном влиянии хронического воспаления, аутоиммунных процессов и фиброза на метаболизм витамина D. При РА ведущими механизмами дефицита являются цитокин-опосредованное подавление активации витамина D (снижение экспрессии 1 $\alpha$ -гидроксилазы) и ускоренный катаболизм (индукция 24-гидроксилазы). При СС ключевую роль играют нарушение кишечной абсорбции (вследствие фиброза и мальабсорбции), снижение кожного синтеза (из-за фотоизбегания) и дисфункция почечной активации витамина D.

Выявленные различия в степени снижения витамина D при РА и СС могут отражать разную интенсивность воспалительных процессов и органоспецифические особенности патогенеза. Более выраженный дефицит при РА, вероятно, связан с преобладанием системного воспаления, тогда как при СС значение имеют локальные сосудистые и фиброзные изменения.

Результаты исследования подчеркивают необходимость регулярного скрининга уровня витамина D у пациентов с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани и разработки персонализированных схем коррекции дефицита с учетом особенностей течения РА и СС.

#### **Список литературы:**

1. Vitamin D and rheumatoid arthritis / I. Kostoglou-Athanassiou, P. Athanassiou, A. Lyraki [et al.] // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 181–187.
2. Role of Vitamin D in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review / A.D. Diaconu, I. Ostafie, A. Ceasovschih [et al.] // *Immunol Res*. – 2021. – P. 782994. – DOI: 10.1155/2021/9782994.
3. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая [и др.] // *Пробл. эндокр.* – 2016. – Vol. 62, № 4. – С. 60–84.
4. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited / R.F. Chun, B. E. Peercy, E. S. Orwoll [et al.] // *Steroid Biochem Mol Biol*. – 2014. – Vol. 144. – P. 132–137.
5. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies / A.I. Ruiz-Ballesteros, M. R. Meza-Meza, B. Vizmanos-Lamotte [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, № 24. – P. 9626.