

С.В. Шевчук^{1,2}
О.М. Павлюк¹
О.В. Шевчук¹
Л.І. Маринич¹
Л.П. Денищич¹

¹Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

²Науково-дослідний
інститут реабілітації
осіб з інвалідністю
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: анкілозивний
спондиліт, остеопороз,
вітамін D.

РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Мета — визначити рівні вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт (АС), Подільського регіону України та оцінити їх зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 81 чоловіка. хворого на АС, середній вік — $41,0 \pm 0,1$ року, тривалість захворювання — $9,0 \pm 0,6$ року. Діагноз АС встановлювали на основі критеріїв ASAS 2009. Активність захворювання та ступінь функціональних порушень визначали за індексами BASDAI, ASDAS-CPB та функціональним індексом BASFI. Лабораторні обстеження включали визначення С-реактивного білка (СРБ), маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин, PINP) та вітаміну D. Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) вимірювали за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. **Результати.** У чоловіків, хворих на АС, дефіцит вітаміну D визначався у 35 (43,2%) осіб, недостатній рівень — у 25 (30,9%), у 21 (25,9%) — у межах норми. Показано, що у весняний період частка хворих із дефіцитом вітаміну D є найвищою (61,8%), зимові та літні періоди суттєво не відрізнялися між собою за рівнями вітаміну D. Зниження МЩКТ асоціювалося з дефіцитом 25(OH)D, про що свідчил частка осіб із тяжким дефіцитом (61,5%) вітаміну в групі хворих на остеопороз. Також встановлено, що рівні 25(OH)D тісно асоціювалися з вірогідним зниженням маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин, PINP), високою активністю запального (СРБ, ASDAS-CPB, BASDAI) процесу і не мали зв'язку з віком хворих, тривалістю захворювання та індексом маси тіла (ІМТ). **Висновки.** У чоловіків, хворих на АС, з високою частотою (43,2%) наявний дефіцит вітаміну D, який більше виражений у весняний період і тісно асоціюється з низькою МЩКТ, високою дозою глюкокортикоїдів, високою активністю захворювання та вираженими функціональними порушеннями, однак не залежить від віку, тривалості захворювання та ІМТ.

ВСТУП

Результати багатьох досліджень свідчать, що у пацієнтів із анкілозивним спондилітом (АС) вже протягом перших 10 років захворювання спостерігається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), що в подальшому призводить до розвитку остеопорозу та його ускладнень (van Der Weijden M.A. et al., 2012; Briot K., Roux C., 2015).

До важливих чинників, що активно впливають на стан кісткової тканини все більша увага приділяється вітаміну D, який сприяє активному транспорту іонів кальцію та неорганічного фосфору в процесі всмоктування в кишечнику, реабсорбції в нир-

кових каналцях і мобілізації їх із кісткової тканини (Pokhai G.G. et al., 2014). Згідно з даними літератури, при АС спостерігається зниження рівня вітаміну D в сироватці крові (Mermerci Başkan B. et al., 2010; Zhao S. et al., 2014). Також наявні повідомлення про те, що дефіцит вітаміну D тісно асоціюється зі зниженою МЩКТ у хворих на АС (Zhang P. et al., 2015). Однак співвідношення рівня вітаміну D з метаболічними маркерами синтезу та резорбції кісткової тканини на сьогодні залишається не з'ясованим. Також недостатньо вивченим є зв'язок вітаміну D з іншими факторами ризику остеопорозу у чоловіків з АС, а саме: з віком, тривалістю захворювання, терапією глюкокортикоїдами (ГК). Зв'язок вітамі-

ну D із тяжчим перебігом захворювання є також доволі суперечливим. Результати деяких досліджень свідчать про те, що дефіцит вітаміну D тісно асоціюється з активністю захворювання (Durmus B. et al., 2012; Erten S. et al., 2013), водночас наявні й такі, що заперечують існуючий взаємозв'язок (Guła Z. et al., 2018; Deng S. et al., 2019). На нашу думку, більшість із цих досліджень мали невеликий обсяг вибірки хворих на АС, а також не враховували сезонні коливання вітаміну D. З огляду на вищезазначене, мета дослідження — визначити рівні вітаміну D у хворих на АС Подільського регіону України та оцінити їх зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З вересня 2018 р. по липень 2019 р. обстежено 81 хворого на АС (100% — чоловіки), віком $41,0 \pm 0,1$ року із середньою тривалістю захворювання $9,0 \pm 0,6$ року. Група контролю включала 23 особи відповідного віку та статі, без будь-якої ревматологічної патології. Дослідження схвалено Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету. Усім хворим, яким діагностовано АС згідно з критеріями ASAS 2009, оцінювали вік, тривалість захворювання, прийом ГК, препаратів кальцію та вітаміну D. Активність захворювання та ступінь функціональних обмежень визначали за індексом BASDAI (<4 — низька активність; >4 — висока активність), ASDAS-CPB ($<1,3$ — неактивний АС; $1,3-2,1$ — помірна активність; $2,1-3,5$ — висока активність; $>3,5$ — дуже висока активність) та функціональним індексом BASFI (>4 — виражені функціональні порушення). Зразки крові брали вранці в день оцінки для аналізу С-реактивного білка (СРБ), вітаміну D та маркерів синтезу кісткової тканини. Маркери синтезу кісткової тканини оцінювали (остеокальцин та PINP) імуноферментним методом з використанням наборів «N-MID Osteocalcin ELISA Kit» (Immunodiagnostic Systems, Великобританія) та «Human PINP (Procollagen I N-Terminal Propeptide) ELISA Kit» (Elabscience, США). Рівень вітаміну D визначали за допомогою набору «25-OH Vitamin D Total (Vit-D Direct) Test System (Monobind Inc., США). Статус вітаміну D в організмі характеризувався як оптимальний ($30-50$ нг/мл), недостатній ($20-30$ нг/мл) та дефіцитний (<20 нг/мл).

МЩКТ вимірювали за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на апараті «Hologic Discovery Wi» (S/N 87227) на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали стандартними методами із засто-

суванням програм Microsoft Excel 10,0 та SPSS-10.0.5 for Windows. Обчислювали середню арифметичну величину (M), стандартну помилку середньої величини (m). Достовірність відмінностей визначали за параметричним t-критерієм Стьюдента, для визначення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз Пірсона (r). Вірогідним вважався рівень статистичної значущості (p) $<0,05$. Для порівняння достовірності відмінностей між відносними величинами використовували точний метод Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати епідеміологічного дослідження щодо вивчення частоти дефіциту вітаміну D серед практично здорових осіб та хворих на АС Подільського регіону України свідчать, що лише у 21 (25,9%) хворого на АС рівень $25(\text{OH})\text{D}$ був у межах норми. Дефіцит вітаміну D діагностовано у 74,1% хворих, 35 (43,2%) пацієнтів мали глибокий дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл). У контрольній групі нормальне забезпечення $25(\text{OH})\text{D}$ виявлено у 7 (30,4%) осіб, у 9 (39,2%) виявляли недостатність вітаміну D і у 7 (30,4%) обстежених — його дефіцит (табл. 1).

Рівень вітаміну D асоціювався з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини визначеним за Z-критерієм (табл. 2). Так, у групі хворих з остеопорозом (Z-критерій $-2,8 \pm 0,1$ SD) середній рівень вітаміну D становив $18,0 \pm 1,5$ нг/мл, при цьому дефіцит виявлено у 61,5% осіб, що у 2 рази вище, ніж у хворих зі збереженою МЩКТ (31,3%). У пацієнтів з остеопенічним синдромом (Z-критерій $-1,4 \pm 0,0$ SD) дефіцит вітаміну D виявлено у 39,1% осіб, недостатній рівень — у 34,8% і тільки у 26,1% — оптимальний рівень вітаміну D. У групі хворих зі збереженою МЩКТ (Z-критерій $0,5 \pm 0,2$ SD) середній рівень вітаміну D був у 1,4 рази вищим, ніж у хворих з остеопорозом і становив $25,7 \pm 1,5$ нг/мл, при цьому частка осіб з оптимальним рівнем (40,6%) також була найбільшою.

Додатковим підтвердженням того, що низька МЩКТ є більш вираженою в умовах дефіциту вітаміну D є виявлений нами зв'язок маркерів синтезу кісткової тканини (остеокальцин та PINP) з вітаміном D (табл. 3). Зокрема, середні рівні остеокальцину та PINP у хворих із дефіцитом вітаміну D були на 19% нижчими, ніж у хворих з оптимальним рівнем вітаміну D. При цьому частка осіб з низьким рівнем остеокальцину була найбільшою у хворих із дефіцитом вітаміну D, а за рівнем PINP — була достовірною щодо хворих з оптимальним рівнем.

У дослідженні не виявлено зв'язку між рівнем вітаміну D та віком хворих (табл. 4). Частка осіб із де-

Таблиця 1

Рівні вітаміну D у хворих на АС та осіб контрольної групи Подільського регіону України

Група	M±m	Вітамін D, n (%)		
		Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність ($20,0-30,0$ нг/мл)	Оптимальний рівень ($30,0-50,0$ нг/мл)
Контроль (n=23)	$25,9 \pm 1,6$	7 (30,4)	9 (39,2)	7 (30,4)
Хворі на АС (n=81)	$22,4 \pm 1,0$	35 (43,2)	25 (30,9)	21 (25,9)

фіцитом вітаміну D у групі хворих віком 30–39 років була практично зівставною з групою хворих віком 50–59 років і становила 43,5 та 46,1% відповідно. А в осіб віком 40–49 років середній рівень вітаміну D ($22,5 \pm 1,6$ нг/мл) істотно не відрізнявся від такої у віковій групі 20–29 років, хоча частка з оптимальним рівнем 25(OH)D у цій групі була найменшою.

Нами оцінені також сезонні коливання вітаміну D (табл. 5). Встановлено, що саме навесні найчастіше наявний дефіцит 25(OH)D. Зокрема, лише у 8,8% хворих на АС визначають оптимальне забезпечення вітаміном D, дефіцит виявляється у 61,8% хворих, недостатність — у 29,4%. В осінню пору частка осіб з дефіцитом та недостатністю вітаміну D становила 13,3 та 46,7% відповідно. А зимові та літні періоди суттєво не відрізнялися між собою за середньою концентрацією вітаміну, часткою осіб із дефіцитом, недостатністю та оптимальними рівнями 25(OH)D.

Також нами проаналізовано вплив тривалості захворювання на забезпечення вітаміном D (табл. 6). У дослідженні не виявлено зв'язку між тривалістю захворювання та рівнем вітаміну D у хворих

на АС. Так, у групі пацієнтів із тривалістю захворювання від 5 до 10 років дефіцит вітаміну D виявлено у 51,2% осіб, у групі з тривалістю захворювання до 5 років — у 38,5% хворих, а у групі з тривалістю захворювання >10 років — у 33,4% пацієнтів.

Індекс маси тіла (ІМТ) також не відігравав ролі у забезпеченні 25(OH)D. У хворих з $ІМТ < 25$ кг/м² середній рівень вітаміну D був лише на 8,5% нижчим, ніж у хворих з $ІМТ > 25$ кг/м². Частка осіб з дефіцитом вітаміну була практично зівставною.

Водночас ГК-навантаження чинило негативний вплив на рівень вітаміну D. Зокрема, його низька концентрація асоціювалася з доволі високим рівнем ГК. Так, при сумарній дозі ГК > 21,6 г середній рівень вітаміну D виявився на 18% нижчим, ніж у групі з сумарною дозою ГК < 21,6 г. У пацієнтів з високою дозою ГК частка осіб з дефіцитом вітаміну D становила 57,7%, тоді як у групі з низькою дозою — 36,4%.

Рівні 25(OH)D асоціювалися з активністю запального процесу (табл. 7). Зокрема, в осіб із дуже високою активністю запального процесу

Таблиця 2

Група	Вітамін D, n (%)			
	M±m	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0–30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0–50,0 нг/мл)
Хворі зі збереженою МЩКТ	25,7±1,5	10 (31,3)	9 (28,1)	13 (40,6)
Z-критерій 0,5±0,2 SD (n=32)				
Хворі з остеопенічним синдромом	22,8±1,6	9 (39,1)	8 (34,8)	6 (26,1)
Z-критерій -1,4±0,0 SD (n=23)				
Хворі з остеопорозом	18,0±1,5**	16 (61,5)*	8 (30,8)	2 (7,7)*
Z-критерій -2,8±0,1 SD (n=26)				
Коефіцієнт кореляції 0,44 ^а				

*Достовірна відмінність порівняно із групою хворих зі збереженою МЩКТ; **достовірна відмінність порівняно із групою хворих з остеопенічним синдромом; ^асильний кореляційний зв'язок.

Таблиця 3

Показник	Взаємозв'язок вітаміну D з маркерами кісткового синтезу			
	Маркери синтезу кісткової тканини, n (%)			
	Остеокальцин		PINP	
	M±m	Низький рівень (<8,11 нг/мл)	M±m	Низький рівень (<311,4 нг/мл)
Оптимальний рівень вітаміну D 30–50 нг/мл (n=21)	12,9±1,3	5 (23,8)	727,7±75,6	2 (9,5)
Низький рівень вітаміну D 20–30 нг/мл (n=25)	11,1±1,1	7 (28,0)	540,2±77,5	8 (32,0)
Дефіцит вітаміну D <20 нг/мл (n=35)	10,4±0,8	12 (34,2)	585,1±61,0	11 (31,4)*

*Достовірна відмінність порівняно із групою хворих з оптимальним рівнем вітаміну D.

Таблиця 4

Вікова група, років	Концентрація вітаміну D залежно від віку хворих			
	Вітамін D, n (%)			
	M±m	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0–30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0–50,0 нг/мл)
20–29 (n=10)	22,5±2,1	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
30–39 (n=23)	22,5±1,8	10 (43,5)	8 (34,8)	5 (21,7)
40–49 (n=35)	22,5±1,6	16 (45,7)	6 (17,2)	13 (37,1)
50–59 (n=13)	22,1±2,4	6 (46,1)	5 (38,5)	2 (15,4)

Концентрація вітаміну D залежно від періоду госпіталізації хворих

Період госпіталізації	Вітамін D, n (%)			
	M±m	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0–30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0–50,0 нг/мл)
Осінній (n=15)	27,0±2,2	2 (13,3)	7 (46,7)	6 (40,0)
Зимовий (n=24)	23,1±1,8	9 (37,5)	6 (25)	9 (37,5)
Весняний (n=34)	19,7±1,3*	21 (61,8)	10 (29,4)	3 (8,8%)
Літній (n=8)	23,4±3,5	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)

*Достовірна відмінність порівняно із групою хворих, госпіталізованих в осінній період.

Таблиця 6

Концентрація вітаміну D залежно від тривалості захворювання, ІМТ та ГК-навантаження

Група	Вітамін D, n (%)			
	M±m	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0–30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0–50,0 нг/мл)
Залежно від тривалості захворювання				
<5 років (n=13)	21,8±2,1	5 (38,5)	6 (46,1)	2 (15,4)
5–10 років (n=41)	21,4±1,4	21 (51,2)	10 (24,4)	10 (24,4)
>10 років (n=27)	24,3±1,6	9 (33,4)	9 (33,3)	9 (33,3)
Коефіцієнт кореляції 0,15				
Залежно від ІМТ				
ІМТ <25 кг/м ² (n=45)	21,5±1,3	21 (46,7)	15 (33,3)	9 (20,0)
ІМТ >25 кг/м ² (n=36)	23,5±1,4	14 (38,9)	10 (27,8)	12 (33,3)
Коефіцієнт кореляції 0,13				
Залежно від ГК навантаження				
Сумарна доза ГК <21,6 г (n=55)	23,8±1,1	20 (36,4)	19 (34,5)	16 (29,1)
Сумарна доза ГК >21,6 г (n=26)	19,5±1,8*	15 (57,7)	6 (23,1)	5 (19,2)
Коефіцієнт кореляції –0,14				

*Достовірна відмінність порівняно із групою хворих із сумарною дозою ГК <21,6 г.

(ASDAS >3,5 бала) середній рівень 25(OH)D становив 20,5±1,3 нг/мл проти 24,2±1,4 нг/мл у групі хворих із ASDAS 2,1–3,5 бала. Частка осіб з дефіцитом 25(OH)D у пацієнтів із дуже високою активністю становила 53,9%, і була вищою в 1,6 раза, ніж у групі хворих з ASDAS 2,1–3,5 бала. Дані кореляційного аналізу також підтвердили асоціативну залежність активності захворювання та концентрації вітаміну D ($r=-0,3$; $p<0,05$). Подібні закономірності виявлені і за шкалою BASDAI. Низька функціональна здатність, визначена за індексом BASFI, також негативно впливала на концентрацію вітаміну D. Підвищення індексу BASFI більше 4 балів викликало вірогідне зменшення вмісту вітаміну D до 21,2±1,1 нг/мл проти 25,5±1,9 нг/мл у хворих з індексом BASFI менше 4 балів.

Ще вищим виявився зв'язок рівнів 25(OH)D з активністю, оціненою за рівнем СРБ (табл. 8). Так, у групі хворих із максимальним рівнем СРБ оптимальний рівень 25(OH)D виявляли лише у 10% осіб, недостатність — у 40%, дефіцит — у кожного другого пацієнта. У групі хворих з оптимальним рівнем СРБ лише у кожного четвертого виявляли дефіцит вітаміну D, недостатнє забезпечення —

у 10%, а оптимальний рівень — у 65% осіб. Зазначимо, що при АС зниження рівнів вітаміну D тісніше асоціювалося з підвищенням вмісту СРБ ($r=-0,32$), ніж, наприклад із сумарним показником активності за ASDAS.

Таким чином, проведене епідеміологічне дослідження Подільської популяції хворих на АС показало, що забезпечення 25(OH)D хворих на АС чоловіків достовірно не відрізняється від пацієнтів контрольної групи. Зокрема, лише у 21 (25,9%) обстеженого із АС рівень 25(OH)D був у межах норми. Дефіцит вітаміну D діагностовано у 74,1% хворих, 35 (43,2%) пацієнтів мали глибокий дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл). У контрольній групі нормальне забезпечення 25(OH)D виявлено у 7 (30,4%) осіб, у 9 (39,2%) — недостатність вітаміну D і у 7 (30,4%) обстежених — його дефіцит. На сьогодні відомо багато досліджень, присвячених цій тематиці. Так, у дослідженні В. Durgmus та співавторів (2012) дефіцит вітаміну D виявлено у 36% осіб, а недостатній його рівень — у 29% хворих на АС. За даними Р. Zhang та співавторів (2015) близько 84% хворих на АС мали низькі рівні вітаміну D у сироватці крові. Доволі високу частоту дефіциту вітаміну D (88,6%)

Зв'язок вітаміну D з показниками активності за ASDAS та BASDAI, та з функціональним індексом BASFI

Показник	Вітамін D, n (%)			
	M±m	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0–30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0–50,0 нг/мл)
ASDAS 2,1–3,5 (n=42)	24,2±1,4	14 (33,3)	14 (33,4)	14 (33,3)
ASDAS >3,5 (n=39)	20,5±1,3	21 (53,9)	11 (28,2)	7 (17,9)
Коефіцієнт кореляції –0,3*				
BASDAI <4 (n=24)	26,4±1,8	5 (20,8)	10 (41,7)	9 (37,5)
BASDAI >4 (n=57)	20,7±1,1*	30 (52,6)*	15 (26,3)	12 (21,1)
Коефіцієнт кореляції –0,27 ^a				
BASFI <4 (n=23)	25,5±1,9	7 (30,4)	8 (34,8)	8 (34,8)
BASFI >4 (n=58)	21,2±1,1*	28 (48,3)	17 (29,3)	13 (22,4)
Коефіцієнт кореляції –0,17				

*Достовірна відмінність порівняно з хворими із найнижчими показниками активності за BASDAI та BASFI; *помірний кореляційний зв'язок; ^aслабкий кореляційний зв'язок.

Таблиця 8

Концентрація вітаміну D залежно від рівня СРБ

Показник	Вітамін D, n (%)			
	M±m	Дефіцит (<20 нг/мл)	Недостатність (20,0–30,0 нг/мл)	Оптимальний рівень (30,0–50,0 нг/мл)
СРБ <5,4 (n=20)	28,5±2,0	5 (25,0)	2 (10,0)	13 (65,0)
СРБ 5,4–13,4 (n=41)	20,8±1,2*	20 (48,8)	15 (36,6)*	6 (14,6)*
СРБ >13,4 (n=20)	19,7±1,7*	10 (50,0)	8 (40,0)*	2 (10,0)*
Коефіцієнт кореляції –0,32*				

*Достовірна відмінність порівняно з хворими з рівнем СРБ <5,4; *помірний кореляційний зв'язок.

відзначали І. Hmatouchi та співавтори (2013). Однак також повідомляється, що концентрація вітаміну D суттєво не відрізнялася від такої в осіб контрольної групи. Зокрема, за даними Е. Klingberg та співавторів (2016), недостатність вітаміну D виявлено у 50% хворих на АС, при цьому середні рівні вітаміну D не відрізнялися від контрольної групи. А в дослідженні S. Deng та співавторів (2019) частка осіб з недостатністю вітаміну D серед практично здорових (43,3%) була більшою, ніж у хворих на АС (35,1%). На нашу думку, така розбіжність результатів може бути пов'язаною з особливостями досліджуваних популяцій (вік, стать, етнічна приналежність, тривалість АС), а також із сезонними коливаннями рівнів 25(ОН)D.

Відомо, що дефіцит вітаміну D є одним із факторів ризику розвитку остеопорозу. За умов дефіциту вітаміну D зменшується всмоктання кальцію в кишечнику, що веде до вивільнення паратиреоїдного гормону, який опосередковує мобілізацію кальцію з кістки, стимулюючи резорбцію кісткової тканини та зниження МЦКТ (Laird E. et al., 2010). За нашими даними, у пацієнтів з остеопорозом дефіцит та недостатність вітаміну D виявлено у 61,5 та 30,8% відповідно, крім того, низькі рівні саме маркерів синтезу кісткової тканини частіше визначали в осіб із дефіцитом вітаміну D. Подібні результати отримано і в дослідженні S. Arends та співавторів (2011), де у хворих з остеопорозом відзначали суттєве зни-

ження вітаміну D, крім того, виявлено взаємозв'язок між низьким рівнем 25(ОН)D із маркером резорбції кісткової тканини (С-телопептид колагену І типу — сТх). А за даними Р. Zhang та співавторів (2015), втрата МЦКТ асоціювалася з тяжким дефіцитом вітаміну D, при цьому маркер резорбції кісткової тканини (карбокситермінальний телопептид колагену І типу) був вірогідно вищим у групі, в якій рівень 25(ОН)D становив <50 нмоль/л.

Нами з'ясовано, що все-таки у весняний період частка хворих із дефіцитом вітаміну D є досить великою, а зимові та літні періоди суттєво не розрізнялися за середніми рівнями та часткою осіб із дефіцитом та недостатністю вітаміну D. Подібні результати описані і в дослідженні L. Yazmalar та співавторів (2013), в якому не виявлено сезонного коливання 25(ОН)D. Однак, за даними дослідження Е. Klingberget та співавторів (2016), яке проводилося наприкінці зими, було припущено, що зниження рівнів вітаміну D у хворих на АС, спричинене лише зменшенням зовнішнього впливу ультрафіолетового випромінювання і не пов'язане з активністю захворювання.

У дослідженні не виявлено зв'язку між віком, тривалістю захворювання та ІМТ з концентрацією вітаміну D в сироватці крові. Проте у дослідженні І. Žagar та співавторів (2019) встановлено зв'язок концентрації вітаміну D з віком хворих та низьким ІМТ ($r=-0,52$; $r=-0,35$, відповідно).

Відомо, що ГК зменшують всмоктування кальцію в кишечнику та збільшують виведення кальцію з сечею, крім того, посилюють резорбцію кісткової тканини та підвищують ризик переломів (Dhawan P., Christakos S., 2010). Лабораторні дослідження виявляють, що ГК можуть підвищувати активність 24-гідроксилази, знижуючи тим самим рівень вітаміну D (Kurahashi I. et al., 2002). Отримані нами результати дають підставу стверджувати, що дефіцит вітаміну D асоціюється зі зростанням сумарної дози ГК. Зокрема, у групі хворих з сумарною дозою ГК вище 21,6 г частка осіб з дефіцитом вітаміну D була в 1,5 раза більшою, ніж у групі хворих, де сумарна доза ГК була нижча 21,6 г.

В останні роки з'явилося все більше доказів щодо імунорегулюючої дії вітаміну D. Зокрема, 1,25-дигідроксивітамін D чинить помітний інгібуючий ефект на адаптивні імунні клітини: гальмує проліферацію Т-клітин, експресію інтерлейкіну-2 та інтерферону- γ , знижує антигенпрезентативну активність макрофагів до лімфоцитів (Mora J.R. et al., 2008; Prietl B. et al., 2013). Більше того, вітамін D пригнічує синтез прозапальних цитокінів таких як: фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерлейкін (IL) -1, -6, -8, -17 та -23, які відіграють ключову роль у патогенезі АС (Zhu W. et al., 2019). Нами встановлено, що між активністю запального процесу, оціненою за рівнем СРБ, індексами ASDAS та BASDAI та концентрацією вітаміну D встановлюється вірогідні асоціативні взаємозв'язки ($r=-0,32$, $r=-0,30$, $r=-0,27$ відповідно). Така ж тенденція спостерігається і в дослідженні G. Cai та співавторів (2015), де між рівнем вітаміну D у сироватці крові та активністю захворювання (за СРБ) був тісний зв'язок ($r=-0,56$). За даними S.Z. Zhao та співавторів (2017), у більше ніж три рази була підвищена ймовірність дефіциту вітаміну D у осіб із найвищими рівнями BASDAI. Однак наявні повідомлення, в яких концентрація вітаміну D не має зв'язку з активністю захворювання (Yazmalar L. et al., 2013; Guła Z. et al., 2018; Kolahi S. et al., 2019).

Висока активність захворювання призводить до порушення функціональної здатності хворих на АС. Нами виявлені вірогідні зв'язки між низькою функціональною спроможністю за BASFI, з одного боку, та дефіцитом вітаміну D — з іншого. Подібні закономірності раніше встановлено і в дослідженні I. Hmamouchi та співавторів (2013). Проте, за даними S. Zhao та співавторів (2017), BASFI не асоціювався з дефіцитом вітаміну D, незважаючи на тісну кореляцію з BASDAI.

Таким чином, у хворих на АС чоловіків із високою частотою (43,2%) наявний дефіцит вітаміну D, який тісно асоціюється з низькою МШҚТ, високою дозою ГК, високою активністю захворювання та вираженими функціональними порушеннями, однак не залежить від віку, тривалості захворювання та ІМТ. Очевидно, що корекція цього метаболічного чинника у хворих на АС дасть можливість покращити структуру кісткової тканини та запобігти тяжким ускладненням та інвалідності.

ВИСНОВКИ

1. У 21 (25,9%) хворого на АС Подільського регіону рівень 25(OH)D є оптимальним. Дефіцит вітаміну D діагностовано у 74,1% хворих, серед яких у 35 (43,2%) пацієнтів наявний глибокий дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл). У контрольній групі нормальне забезпечення 25(OH)D встановлено у 7 (30,4%) осіб, у 9 (39,2%) виявлено недостатність вітаміну D і у 7 (30,4%) обстежених — його дефіцит.

2. Рівень 25(OH)D асоціюється з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини, визначеним за Z-критерієм, та метаболічним станом кістки (рівні остеокальцину, PINP).

3. У хворих на АС відзначають сезонні коливання рівнів 25(OH)D, а також асоціацію з високою дозою ГК, активністю захворювання та вираженими функціональними порушеннями і немає зв'язку з віком, тривалістю захворювання та ІМТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Arends S., Spoorenberg A., Bruyn G.A. et al. (2011) The relation between bone mineral Density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active Disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.*, 22(5): 1431–1439. Doi: 10.1007/s00198-010-1338-7.

Briot K., Roux C. (2015) Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open*, 1(1): e000052. Doi: 10.1136/rmdopen-2015-000052.

Cai G., Wang L., Fan D. et al. (2015) Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.*, 438: 316–322.

Deng S., He Y., Nian X. et al. (2019) Relationship between Vitamin D levels and pain and Disease activity in patients with newly Diagnosed axial spondyloarthritis. *Int. J. Nurs. Sci.*, 7(1): 54–59. Doi:10.1016/j.ijnss.2019.12.005.

Dhawan P., Christakos S. (2010) Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J. Cell. Biochem.*, 110(6): 1314–1323. Doi: 10.1002/jcb.22645. PMID: 20564225.

Durmus B., Altay Z., Baysal O. et al. (2012) Does vitamin D affect Disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin. Med. J. (Engl.)*, 125(14): 2511–2515.

Erten S., Kucuksahin O., Sahin A. et al. (2013) Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Intern. Med.*, 52(3): 339–344. Doi:10.2169/intermalmedicine.52.9047.

Guła Z., Kopczyńska A., Hańska K. et al. (2018) Vitamin D serum concentration is not related to the activity of spondyloarthritis – preliminary study. *Reumatologia*, 56(6): 388–391. Doi:10.5114/reum.2018.80717.

Hmamouchi I., Allali F., El Handaoui B. et al. (2013) The relation between Disease activity, vitamin D levels and bone mineral Density in men patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Rep.*, 5(1): e3. DOI:https://doi.org/10.4081/rr.2013.e3.

Klingberg E., Oleröd G., Hammarsten O. et al. (2016) The vitamin D status in ankylosing spondylitis in relation to intestinal inflammation, Disease activity, and bone health: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.*, 27(6): 2027–2033. Doi: 10.1007/s00198-016-3489-7.

Kolahi S., Khabbazi A., Kazemi N. et al. (2019) Does vitamin D Deficiency contribute to higher Disease activity in patients with spondyloarthritis? *Immunol. Lett.*, 212: 1–5.

Kurahashi I., Matsunuma A., Kawane T. et al. (2002) Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrin.*, 17(2): 109–118. Doi: 10.1385/ENDO:17:2:109. PMID: 12041912.

Laird E., Ward M., McSorley E. et al. (2010) Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients*, 2(7): 693–724. Doi:10.3390/nu2070693.

Mermerci Başkan B., Pekin Doğan Y., Sivas F. et al. (2010) The relation between osteoporosis and vitamin D levels and Disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.*, 30(3): 375–381. Doi:10.1007/s00296-009-0975-7.

Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. (2008) Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.*, 8(9): 685–698. Doi: 10.1038/nri2378.

Pokhai G.G., Bandagi S., Abrudescu A. (2014) Níveis De vitamina D na espondilite anquilosante: a Deficiência corresponde à atividade Da Doença? [Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: Does Deficiency correspond to Disease activity?]. *Rev. Bras. Reumatol.*, 54(4): 330–334. Doi:10.1016/j.rbr.2014.03.027.

Prieti B., Treiber G., Pieber T.R. et al. (2013) Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7): 2502–2521. Doi: 10.3390/nu5072502.

van Der Weijden M.A., Claushuis T.A., Nazari T. et al. (2012) High prevalence of low bone mineral Density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin. Rheumatol.*, 31(11): 1529–1535.

Yazmalar L., Ediz L., Alpayci M. et al. (2013) Seasonal Disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr. Health Sci*, 13(1): 47–55. Doi:10.4314/ahs.v13i1.7.

Žagar I., Delimar V., Čota S. et al. (2019) Correspondence of vitamin D status with functional scores and Disease activity among Croatian patients with ankylosing spondylitis: a preliminary study. *Psychiatr Danub.*, 31(Suppl. 1): 105–111.

Zhang P., Li Q., Wei Q. et al. (2015) Serum Vitamin D and Pyridinoline Cross-Linked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Biomed Res. Int.*, 2015: 54380. Doi:10.1155/2015/543806.

Zhao S., Duffield S.J., Moots R.J. et al. (2014) Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and Disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 53(9): 1595–1603. Doi: 10.1093/rheumatology/keu042.

Zhao S.Z., Thong D., Duffield S. et al. (2017) Vitamin D Deficiency in Axial Spondyloarthritis is Associated With Higher Disease Activity. *Arch. Rheumatol.*, 32(3): 209–215.

Zhu W., He X., Cheng K. et al. (2019) Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.*, 7: 22. Doi:10.1038/s41413-019-0057-8.

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ

С.В. Шевчук^{1,2}, О.М. Павлюк¹,
О.В. Шевчук¹, Л.И. Маринич¹,
Л.П. Денищич¹

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

²Научно-исследовательский институт реабилитации лиц с инвалидностью Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Резюме. Цель — определить уровни витамина D у мужчин, больных анкилозирующим спондилитом (АС), Подольского региона Украины и оценить их связь со структурно-функциональным состоянием костной ткани и течением заболевания. **Объект и методы исследования.** Обследован 81 больной АС, средний

возраст — 41,0±0,1 года, длительность заболевания — 9,0±0,6 года. Диагноз АС устанавливали на основе критериев ASAS 2009. Активность заболевания и степень функциональных нарушений определяли по индексам BASDAI, ASDAS-CPB и функциональным индексом BASFI. Лабораторные исследования включали определение С-реактивного белка (СРБ), маркеров синтеза костной ткани (остеокальцин, PINP) и витамина D. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. **Результаты.** У мужчин, больных АС, дефицит витамина D определяли у 35 (43,2%) человек, недостаточный уровень — у 25 (30,9%), у 21 (25,9%) — в пределах нормы. Показано, что в весенний период доля больных с дефицитом витамина D является самой большой (61,8%), а зимние и летние периоды существенно не отличались между собой по уровням витамина D. Снижение МПКТ ассоциировалось с дефицитом 25(ОН)D, что указывало на увеличение количества лиц с тяжелым дефицитом (61,5%) витамина в группе больных остеопорозом. Также установлено, что уровни 25(ОН)D тесно ассоциировались с вероятным снижением маркеров синтеза костной ткани (остеокальцин, PINP), высокой активностью воспалительного (СРБ, ASDAS-CPB, BASDAI) процесса и не имели связи с возрастом больных, длительностью заболевания и индексом массы тела (ИМТ).

Выводы. У мужчин, больных АС, с высокой частотой (43,2%) имеется дефицит витамина D, который более выражен в весенний период и тесно ассоциируется с низкой МПКТ, высокой дозой глюкокортикоидов, высокой активностью заболевания и выраженными функциональными нарушениями, однако не зависит от возраста, длительности заболевания и индекса массы тела.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз, витамин D.

THE LEVEL OF VITAMIN D IN MEN WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS, THE RELATIONSHIP WITH THE COURSE OF THE DISEASE AND THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE

S.V. Shevchuk^{1,2}, O.M. Pavliuk¹,
O.V. Shevchuk¹, L.I. Marynych¹,
L.P. Denyshchych¹

¹M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University

²Scientific Research Institute of Invalid Rehabilitation of M.I. Pyrogov Vinnytsya National Medical University

Abstract. Study objective — to determine the levels of vitamin D in patients with ankylosing spondylitis (AS) of the Podolsk region of Ukraine and to assess their relationship with the structural and functional state of bone tissue and the course of the disease. **Materials and methods.** 81 people with

AS, average age 41.0 ± 0.1 years, disease duration 9.0 ± 0.6 years were examined. The diagnosis of AS was established on the basis of ASAS 2009 criteria. Disease activity and the degree of functional disorders were determined by BASDAI, ASDAS-CRB and BASFI functional index. Laboratory tests included determination of C-reactive protein (CRP), markers of bone synthesis (osteocalcin, PINP) and vitamin D. Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. **Results.** In men with AS vitamin D deficiency was detected in 35 (43.2%), insufficient levels were found in 25 (30.9%) patients and in 21 (25.9%) patients the level of 25(OH)D was within the normal range. It is shown that in the spring the share of patients with vitamin D deficiency is the highest (61.8%), winter and summer periods did not differ significantly in vitamin D levels. Decreased BMD was associated with 25(OH)D deficiency, as indicated by the accumulation persons with severe vitamin deficiency (61.5%) in the group of patients with osteoporosis. It was also found that levels of

25(OH)D were closely associated with a probable decrease in markers of bone synthesis (osteocalcin, PINP), high activity of the inflammatory (CRP, ASDAS-CRP, BASDAI) process and had no relationship with the age of patients, disease duration and body mass index. **Conclusions.** In men with AS with a high frequency (43,2%) there is a deficiency of vitamin D, it is more marked in the spring period and is closely associated with low BMD, high dose of glucocorticoids, high disease activity and severe functional disorders, but does not depend on age, duration of the disease and body mass index.

Key words: ankylosing spondylitis, osteoporosis, vitamin D.

Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович
21100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104
НДІ реабілітації осіб з інвалідністю ВМУ
ім. М.І. Пирогова,
відділ клінічної ревматології

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ревматоїдний артрит (РА) та системний червоний вовчак (СЧВ): не підтверджені ризики застосування гідроксихлорохіну (ГХ)

Підготувала Анна Хиць

На щорічному Конгресі Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) представлені результати дослідження щодо ефективності застосування ГХ у пацієнтів із РА та СЧВ. РА — найпоширеніший тип аутоімунного артриту, хронічне системне захворювання сполучної тканини, яке характеризується неспецифічним симетричним артритом, позасуглобовими змінами та системними симптомами, що призводить до ранньої інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів. СЧВ — хронічне прогресуюче аутоімунне ревматичне захворювання невідомої етіології, при якому на основі генетично зумовлених імунорегуляторних порушень наявне виникнення антинуклеарних антитіл та утворення імунних комплексів, що осідають на базальних мембранах судин внутрішніх органів та шкіри, викликаючи тим самим їх запалення та ураження.

Протизапальний ефект антималярійних препаратів визнаний майже 200 років тому. І сьогодні два синтетичних амінохінолінові аналоги — хлорохін і ГХ — широко застосовують при лікуванні СЧВ та РА. Протизапальний ефект препарату ГХ при лікуванні ревматичних хвороб доведений у ряді клінічних досліджень. Нині лікування пацієнтів із РА та СЧВ орієнтоване на якнайшвидше зниження активності хвороби, що приводить до зменшення прогресування деструкції в суглобах і збереження функціональної здатності хворих. Наявність достатнього спектра фармакологічних препаратів (метотрексат, лефлуномід тощо), ефект яких розвивається набагато швидше, роблять їх ранне застосування в осіб з активним захворюванням більш обґрунто-

ваним. Відповідно до сучасних рекомендацій, препаратами першої лінії серед хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (Disease-modifying antirheumatic drugs — DMARD) при РА визнаний метотрексат, а ГХ стали призначати набагато рідше.

Крім того, з'являється все більша кількість даних щодо розвитку побічних ефектів з боку серця при застосуванні ГХ, включно з подовженням Q–T, аритміями. Так, результати дослідження, в якому оцінювали ефективність ГХ у пацієнтів, інфікованих COVID-19, свідчать, що терапія ГХ асоціювалася з частими побічними ефектами з боку серця. Враховуючи ці дані, група дослідників на чолі з доктором Елізабет Парк (Elizabeth Park) з Медичного центру Ірвінга Колумбійського університету (Columbia University Irving Medical Center), США, провели дослідження, в якому оцінювали асоціації між застосуванням ГХ та частоту розвитку побічних ефектів. Проаналізовані дані 681 пацієнта з РА та СЧВ без клінічних серцево-судинних захворювань. Оцінювали зв'язок між застосуванням ГХ та наявністю подовженого інтервалу Q–Tс.

Результати дослідження свідчать, що із загальної кількості пацієнтів 54% отримували терапію ГХ, з яких у 44% відзначали подовження інтервалу Q–Tс >440 мс. Учені відзначають, що застосування ГХ асоційоване з подовженням інтервалу Q–Tс. Подовження інтервалу Q–Tс <500 мс не асоціювалося з розвитком аритмії чи раптовою смертю. Застосування ГХ не асоціюється з розвитком побічних ефектів з боку серця. ГХ є безпечним та ефективним довгостроковим DMARD, показаним для терапії у пацієнтів із РА та СЧВ.

American College of Rheumatology (2020) Hydroxychloroquine not linked to longer heart rhythm intervals in rheumatoid arthritis or lupus patients. ACR 2020, Nov. 6.

Piper L. (2020) HCQ use does not increase QTc prolongation risk in RA or SLE patients. ACR 2020, Nov. 6.