

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 616.72-002.77:577.161.2
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-6-723-729>

Поступило в редакцию 17.11.2020
Received 17.11.2020

Е. В. Руденко¹, Т. Д. Тябут¹, А. Е. Буглова¹, Г. А. Бабак², П. М. Морозик³, Т. Д. Борисенко²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Первая городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

³Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГИПОВИТАМИНОЗА D И АССОЦИИИ ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(OH)D С ПОКАЗАТЕЛЯМИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

(Представлено членом-корреспондентом Н. С. Сердюченко)

Аннотация. Гиповитаминоз D – важный экологический фактор риска, влияющий на распространенность и тяжесть некоторых аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА). Цель настоящего исследования – выявить частоту встречаемости дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с РА, установить ассоциации плазменной концентрации 25(OH)D с показателями активности заболевания. В исследование включены 156 пациентов с РА, средний возраст $60,2 \pm 13,9$ лет. Пациентам проводилась оценка клинической картины заболевания, выполнялось определение уровня ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), содержание общего витамина D (25(OH)D), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Активности РА оценивались с применением расчетных индексов DAS28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Средние уровни 25(OH)D в обследованной выборке составили $25,2 \pm 13,2$ нг/мл. Нормальные показатели витамина D, его недостаточность и дефицит наблюдались у 47 (30,3 %), 45 (28,7 %) и 64 (40,7 %) пациентов соответственно. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой распространенности гиповитаминоза D у пациентов с РА. Низкий уровень 25(OH)D у пациентов с РА ассоциируется с более высокими показателями активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и CDAI и большим количеством болезненных суставов. Назначение витамина D целесообразно использовать в качестве дополнительной терапии у пациентов с активным РА с потенциальной иммуномодулирующей целью, а также для профилактики и лечения нарушений костного метаболизма.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность, витамин D

Для цитирования. Частота встречаемости гиповитаминоза D и ассоциации плазменной концентрации 25(OH)D с показателями активности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом / Е. В. Руденко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 6. – С. 723–729. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-6-723-729>

Alena V. Rudenka¹, Tamara D. Tyabut¹, Anna E. Buglova¹, Galina A. Babak²,
Pavel M. Morozik³, Tatiana D. Borisenko²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²First City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

RATE OF HYPOVITAMINOSIS D AND ASSOCIATION OF PLASMA CONCENTRATION OF 25(OH)D WITH INDICATORS OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

(Communicated by Corresponding Member Nikolay S. Serduychenko)

Abstract. Vitamin D deficiency is an important environmental risk factor that influences the prevalence and severity of several autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA). The aim of this study was to determine the incidence of vitamin D insufficiency and deficiency in patients with RA, to establish the relationship between serum vitamin D levels and indicators of disease activity. 156 patients with RA were included in the study, mean age 60.2 ± 13.9 years. Assessment of clinical status was performed, serum concentrations of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), total vitamin D (25(OH)D), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) were determined. RA disease activity was evaluated using DAS28 (disease activity score), SDAI (Simplified Disease Activity Index) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) scores. Average levels of 25(OH)D in the surveyed sample were 25.2 ± 13.2 ng/ml. The results of the study indicate a high prevalence of vitamin D deficiency in patients with RA. Normal indicators of vitamin D, its insufficiency and deficiency were observed in 47 (30.3 %), 45 (28.7 %) and 64 (40.7 %) patients, respectively. Low level of serum 25(OH)D was associated with higher indi-

ces of RA activity according to DAS28, SDAI and CDAI, as well as with greater tender joint count. Vitamin D should be prescribed as an adjunctive therapy in patients with active RA due to its potential immunomodulatory effect, as well as for the prevention and treatment of bone metabolism disorders.

Keywords: rheumatoid arthritis, disease activity, vitamin D

For citation: Rudenka A. V., Tyabut T. D., Buglova A. E., Babak G. A., Morozik P. M., Borisenko T. D. Rate of hypovitaminosis D and association of plasma concentration of 25(OH)D with indicators of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 6, pp. 723–729 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-6-723-729>

Введение. Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены в популяциях и часто наблюдаются у пациентов с патологией костно-мышечной системы и аутоиммунными заболеваниями [1]. Изучена роль кальцитриола в регуляции кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, которую он осуществляет при взаимодействии с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и кальцитонином. Вместе с тем в связи с открытием VDR интерес к изучению витамина D вновь увеличился, и стало очевидным, что эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не ограничиваются только поддержанием гомеостаза кальция и фосфора. Полученные в течение последних лет экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D может быть важным экологическим фактором риска, влияющим на распространенность и тяжесть некоторых аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА), особенно у лиц, проживающих в определенных географических и климатических условиях [2; 3]. Вместе с тем результаты проведенных на сегодняшний день исследований об ассоциации 25(OH)D с тяжестью РА и влиянии приема препаратов витамина D на течение РА противоречивы и не позволяют сделать однозначные выводы.

Цель настоящего исследования – выявить частоту встречаемости дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с РА, установить ассоциации плазменной концентрации 25(OH)D с показателями активности заболевания.

Материалы и методы исследования. Набор пациентов с РА производился на базе Минского городского центра остеопороза и заболеваний костно-мышечной системы и отделения ревматологии 1-й городской клинической больницы г. Минска с января 2019 г. по август 2020 г. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом РА в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями 2010 года (ACR/EULAR, 2010) [4]. Перед включением в исследование все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза заболевания, измерение длины тела и массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной методике, оценку клинической картины заболевания, заполнение карт пациентов с подсчетом числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, общей оценки активности заболевания больным (ООЗБ), общей оценки активности заболевания врачом (ООАВ), оценки боли пациентом по 100-миллиметровой горизонтальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Забор крови для выполнения биохимического и электрохемилюминисцентного анализов крови выполнялся из кубитальной вены утром, натощак, не ранее чем через 10–12 часов после последнего приема пищи, в стерильную вакуумную пробирку в объеме 5 мл без добавления консервантов и антикоагулянтов. Выполнялось определение уровня ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), содержание общего витамина D (25(OH)D), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом электрохемилюминисцентного иммунотеста ECLIA на иммунохимическом анализаторе cobase с использованием оригинальных реагентов Roche Diagnostics GmbH, Германия. В соответствии с международными рекомендациями [5] уровень витамина D считался соответствующим норме при значениях 25(OH)D > 30 нг/мл, показатели 20–29 нг/мл определялись как недостаточность, менее 20 нг/мл – дефицит, менее 10 нг/мл – выраженный дефицит витамина D.

С целью оценки активности заболевания применялись расчетные индексы DAS28 (Disease Activity Score) для 28 суставов в модификации с применением СРБ, упрощенный индекс активности болезни SDAI (Simplified Disease Activity Index) и клинический индекс активности болезни

CDAI (Clinical Disease Activity Index). Вычисление вышеперечисленных индексов основывается на следующих основных клинико-лабораторных показателях: ЧПС и ЧБС из 28 суставов (лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые кистей, плечевые, локтевые, коленные суставы), ООЗБ и ООАВ по ВАШ, количественное определение СРБ в сыворотке крови. Индексы активности РА рассчитывались по стандартным формулам с использованием онлайн калькулятора (<https://www.msmanuals.com/ru>). Критерии оценки активности болезни с помощью расчетных индексов представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Критерии оценки активности РА в соответствии с расчетными индексами

Table 1. Criteria of RA activity according to composite indices

Степень активности Activity level	Индекс Index		
	DAS28	SDAI	CDAI
Ремиссия (0)	<2,6	≤3,3	<2,8
Низкая активность (1)	2,6–3,2	3,3–11,0	2,8–10,0
Средняя активность (2)	3,2–5,1	11,1–26,0	10,0–22,0
Высокая активность (3)	>5,1	>26,0	>22,0

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica 10 для Windows. Статистическая значимость различий выборок оценивалась методом параметрической статистики с использованием *t*-критерия для независимых выборок и анализа дисперсий и критерия наименьшей значимости в модуле дисперсионного анализа ANOVA. Оценку вероятности проводили с помощью точного теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 156 пациентов с РА, средний возраст $60,2 \pm 13,9$ лет, из них 139 женщин (средний возраст $60,1 \pm 13,7$ лет) и 17 мужчин (средний возраст $58,8 \pm 13,4$ лет). Средний возраст начала заболевания пациентов обследованной выборки составил $49,7 \pm 16,4$ года ($51,3 \pm 14,0$ лет для мужчин и $49,0 \pm 16,2$ года для женщин). У 38 пациентов (24,4 %) отмечалось наличие системных проявлений: у 25 пациентов ревматоидные узелки, у 12 – синдром Шегрена, у 1 пациента кожный васкулит. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы (79 пациентов), эндокринные заболевания (51 пациент), заболевания органов желудочно-кишечного тракта (58 пациентов). Также у пациентов обследованной выборки были зарегистрированы: хронический тонзиллит – 8 случаев, заболевания легких – 8 случаев, хламидийная инфекция – 11 случаев, хронический пиелонефрит – 10 случаев, мочекаменная болезнь – 11 случаев, онкологические заболевания у 5 пациентов. 4 пациента перенесли эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей (тазобедренных, коленных).

По результатам рентгеновской денситометрии, выполненной у 128 пациентов, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), соответствующее остеопорозу, было выявлено у 51 пациента (39,9 %), остеопении – у 39 пациентов (30,5 %), 38 пациентов (29,6 %) имели нормальные показатели МПК. По данным анкетирования 25 пациентов (16 %) обследованной выборки имели низкоэнергетические переломы в анамнезе.

Анализ проводимой терапии РА в обследованной выборке показал, что 132 пациента (84,6 %) получали базисные противовоспалительные препараты. Из них 108 пациентов принимали метотрексат (средняя доза $12,4 \pm 9,2$ мг в неделю), 14 – сульфосалазин (200 мг в день), 10 – лефлунамид (средняя доза $17,5 \pm 5,0$ мг в день), 1 – комбинированную терапию (метотрексат и сульфосалазин), 19 (12,2 %) – генно-инженерные базисные препараты. На момент включения в исследование 97 пациентов (62,1 %) принимали глюкокортикоидные гормоны в средней дозе $6,52 \pm 3,25$ мг в сутки по метилпреднизолону, 96 пациентов (61,5 %) принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на постоянной основе. 61 пациент (39,1 %) принимал препараты витамина D. Средний уровень 25(OH)D у пациентов, принимавших препараты витамина D, составил $29,1 \pm 10,7$ нг/мл, у тех, кто не принимал – $21,4 \pm 12,5$ нг/мл ($p = 0,002$). Количество паци-

ентов с нормальным уровнем витамина D, недостаточностью и дефицитом составило 26 (42,6 %), 21 (34,4 %) и 14 (23 %) среди принимавших препараты витамина D, среди тех, кто не принимал – 26 (27,3 %), 20 (21,2 %) и 49 (51,5 %) соответственно.

При оценке активности РА по DAS28 было установлено, что 36 пациентов (23,1 %) находились в ремиссии, 24 (15,4 %) имели низкую активность заболевания, 51 (32,7%) – среднюю и 45 (28,8 %) – высокую активность заболевания.

Средние уровни 25(ОН)D в обследованной выборке составили $25,2 \pm 13,2$ нг/мл. Нормальные показатели витамина D, его недостаточность и дефицит наблюдались у 47 (30,3 %, группа I), 45 (28,7 %, группа II) и 64 (40,7 %, группа III) пациентов соответственно.

Сравнительный анализ демографических данных и показателей активности РА у пациентов с разным уровнем витамина D с применением дисперсионного анализа ANOVA представлен в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Соотношение между уровнем витамина D, демографическими показателями и характеристиками заболевания у пациентов с РА

Table 2. Relationship between vitamin D levels, demographics, and disease characteristics in patients with RA

Показатель Index	Уровень витамина D Vitamin D level			p
	Норма (группа I) Norm (group I)	Недостаточность (группа II) Failure (group II)	Дефицит (группа III) Deficiency (group III)	
Возраст, годы	65,8 ± 14,4	58,4 ± 12,9	58,9 ± 14,1	0,74
ИМТ	26,0 ± 4,3	26,5 ± 6,2	26,9 ± 5,1	0,96
Длительность заболевания, годы	11,2 ± 12,8	8,6 ± 10,3	10,8 ± 10,6	0,72
ООЗБ, ВАШ	50,4 ± 25,2	39,0 ± 27,7	51,8 ± 26,9	0,1
ООАВ, ВАШ	38,7 ± 20,8	31,5 ± 18,04	39,2 ± 15,7	0,69
Оценка боли пациентом, ВАШ	49,1 ± 26,4	37,3 ± 27,8	52,5 ± 25,4	0,16
РФ, ед/л	102,8 ± 18,0	73,6 ± 13,2	100,8 ± 12,6	0,977
ЦРБ, мг/л	21,4 ± 5,5	18,3 ± 4,6	29,5 ± 6,7	0,31
АЦЦ, ед/л	374,2 ± 81,2	99,1 ± 60,4	291,4 ± 42,0	0,459
ЧБС	9,5 ± 1,6	8,1 ± 1,3	13,6 ± 1,5	0,037
ЧПС	3,8 ± 0,9	2,7 ± 0,7	4,4 ± 0,9	0,16
DAS28	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,4	4,5 ± 0,2	0,006
SDAI	31,0 ± 5,6	27,3 ± 4,6	48,7 ± 6,6	0,029
CDAI	15,1 ± 2,1	14,3 ± 1,9	22,4 ± 2,1	0,009
Доза ГК, мг	6,7 ± 5,2	6,6 ± 2,6	7,4 ± 2,3	0,99

Представленные в табл. 2 данные указывают, что в обследованной выборке низкий уровень витамина D ассоциировался с более высокими показателями активности РА по индексам DAS28, SDAI и CDAI, а также с большим количеством болезненных суставов.

Пациенты с наличием сопутствующих заболеваний (группа I, $n = 105$) статистически значимо отличались от пациентов, у которых не было коморбидности (группа II, $n = 51$) по возрасту, возрасту начала заболевания, ООЗБ, ООАВ, индексу активности заболевания CDAI, количеству болезненных и припухших суставов (табл. 3). Статистически значимых различий в концентрации сывороточного 25(ОН)D в группах выявлено не было.

Изучению новой концепции действия витамина D как потенциального иммуномодулятора способствовало обнаружение способности некоторыми типами иммунных клеток экспрессировать VDR и продуцировать кальцитриол [6]. Так, VDR экспрессируется в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, а также в Т- и В-лимфоцитах. VDR модулирует функцию около 500 генов, участвующих в активации, дифференцировке и пролиферации иммунных клеток. Моноциты, макрофаги и дендритные клетки вырабатывают как 25- α , так и 1- α -гидроксилазу, что позволяет им преобразовывать сывороточный холекальциферол или эргокальциферол в 25(ОН)D и затем в 1,25(ОН)₂D. Регуляция метаболизма витамина D в клетках иммунной систе-

Т а б л и ц а 3. Сравнительная характеристика пациентов с наличием коморбидных заболеваний и без

T a b l e 3. Comparative characteristics of patients with and without comorbidities

Показатель Index	Группа I Group I	Группа II Group II	p
Возраст, годы	61,8 ± 13,2	55,8 ± 15,7	0,008
Возраст начала заболевания, годы	51,4 ± 14,6	44,2 ± 17,8	0,01
ИМТ	26,9 ± 4,9	26,3 ± 5,1	0,72
Длительность заболевания, годы	10,4 ± 9,1	8,9 ± 8,3	0,74
ООЗБ, ВАШ	47,3 ± 24,1	35,6 ± 21,6	0,008
ООАВ, ВАШ	39,3 ± 20,0	30,9 ± 15,7	0,01
Оценка боли пациентом, ВАШ	47,7 ± 27,8	39,3 ± 24,8	0,08
РФ	94,3 ± 70,4	112,2 ± 83,1	0,33
АЦЦП	241,8 ± 190,9	293,1 ± 226,3	0,5
ЧБС	9,5 ± 5,5	5,6 ± 4,8	<0,001
ЧПС	4,9 ± 3,1	1,7 ± 1,3	<0,001
DAS28	4,2 ± 1,7	3,6 ± 2,1	0,1
SDAI	40,5 ± 5,8	34,8 ± 5,3	0,06
CDAI	10,3 ± 9,4	20,7 ± 14,1	<0,001
Доза ГК, мг	6,8 ± 2,6	6,5 ± 3,5	0,73
25(ОН)D, нг/мл	24,3 ± 13,2	27,0 ± 13,1	0,29

мы включает внутрикринные и паракринные пути, которые подвержены локальным модулирующим сигналам. Тканевая концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и его иммуномодулирующая активность зависят от сывороточного уровня $25(\text{OH})\text{D}$, а также от продукции цитокинов иммунными клетками. Локально синтезированный $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает тканеспецифическим иммуномодулирующим эффектом и способностью контролировать процессы созревания и функции иммунных клеток [7]. Связываясь с VDR на поверхности Т-клеток, кальцитриол играет важную роль в регуляции фенотипов Т-лимфоцитов, в том числе модулирует дифференцировку и активацию CD4^+ лимфоцитов [8]. Витамин D подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибируя выработку провоспалительных Th-цитокинов, включая IL-2, IL-17 и интерферон- γ , путем связывания VDR с промоторами генов, кодирующих и синтез этих цитокинов [9], а также может стимулировать некоторые иммунные механизмы путем усиления эффекторных Т-клеточных ответов, включая цитотоксическую функцию CD8^+ , экспрессию и активацию Т-клеточных рецепторов [10]. Таким образом, витамин D модулирует адаптивный иммунный ответ, сдвигая соотношение между Т-лимфоцитами в пользу Th2 и регуляторных Т-клеток, которые играют важную роль в иммунном ответе. При дефиците витамина D нарушается физиологическое соотношение Th1 и Th2 клеток в пользу Th1, что приводит к развитию хронического воспалительного процесса вследствие увеличения выработки провоспалительных цитокинов. Поскольку дисбаланс Th1/Th17 и гиперфункция клеток Th17 характерны для РА, логично предположить, что витамин D играет роль в патогенезе заболевания.

Во многих исследованиях выявлена отрицательная корреляция между активностью РА и сывороточной концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ [11], при длительном систематическом наблюдении пациентов с РА гиповитаминоз D ассоциировался с активностью заболевания при раннем РА в течение первых 12 месяцев болезни [12]. В [13] была обнаружена независимая отрицательная корреляция между сывороточным $25(\text{OH})\text{D}$ и индексом активности РА DAS28, значение которого уменьшалось пропорционально увеличению концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови в течение периода наблюдения. Тем не менее, результаты исследований взаимосвязи между сывороточным $25(\text{OH})\text{D}$ и активностью РА достаточно противоречивы: в некоторых работах была выявлена отрицательная взаимосвязь уровня $25(\text{OH})\text{D}$ и DAS28 [14], в других научных публикациях значимых корреляций между уровнем витамина D и активностью РА не продемонстрировано [15]. Противоречивость результатов вышеприведенных исследований может объясняться влиянием нескольких факторов, например, продолжительностью воздействия солнечных лучей, уровнем физической активности, тяжестью РА, приемом препаратов витамина D, распространенностью гиповитаминоза D в общей популяции.

Выводы

1. Гиповитаминоз D часто встречается у пациентов с РА: в обследованной выборке дефицит и недостаточность витамина D наблюдались у 40,7 и 28,7 % пациентов соответственно.

2. Низкий уровень 25(OH)D у пациентов с РА ассоциируется с более высокими показателями активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и CDAI и большим количеством ЧБС.

3. Одной из основных причин гиповитаминоза D у пациентов с РА является низкий уровень приема препаратов витамина D – 39,1 %. Назначение витамина D целесообразно использовать в качестве дополнительной терапии у пациентов с активным РА с потенциальной иммуномодулирующей целью, а также для профилактики и лечения нарушений костного метаболизма. Тем не менее, для выявления иммуномодулирующих механизмов витамина D и определения оптимальных уровней 25(OH)D при РА необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Список использованных источников

1. Asystematic review of vitamin D status in populations worldwide / J. Hilger [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 111, N 1. – P. 23–45. <https://doi.org/10.1017/s0007114513001840>
2. Bellan, M. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis / M. Bellan, P. P. Sainaghi, M. Pirisi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 996. – P. 155–168. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_13
3. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis / L. L. W. Ishikawa [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 52, N 3. – P. 373–388. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8577-0>
4. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2010. – Vol. 62, N 9. – P. 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
5. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli [et al.] // *Cur. Med. Research and Opinion.* – 2013. – Vol. 29, N 4. – P. 309–313.
6. Vanherwegen, A. S. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity / A. S. Vanherwegen, C. Gysemans, C. Mathieu // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 46, N 4. – P. 1061–1094. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.010>
7. Peterlik, M. Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and chronic diseases / M. Peterlik, H. S. Cross // *Anticancer Res.* – 2006. – Vol. 26. – P. 2581–2588.
8. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells / M. T. Palmer [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 2. – P. 997–1004. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.163790>
9. Interleukin-2 is one of the targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system / C. J. Bemiss [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2002. – Vol. 402, N 2. – P. 249–254. [https://doi.org/10.1016/s0003-9861\(02\)00082-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9861(02)00082-6)
10. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells / M. R. von Essen [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 344–349. <https://doi.org/10.1038/ni.1851>
11. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery / N. L. Bragazzi [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 29, N 4. – P. 378–388. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000397>
12. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study / M. Di Franco [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 53. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0505-6>
13. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis / S. Patel [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, N 7. – P. 2143–2149. <https://doi.org/10.1002/art.22722>
14. Lee, Y. H. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis / Y. H. Lee, S. C. Bae // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, N 5. – P. 827–833.
15. Relationships between serum 25-hydroxycalciferol, vitamin D in-take and disease activity in patients with rheumatoid arthritis – tomorrow study / Y. Matsumoto [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 25, N 2. – P. 246–250. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.952487>

References

1. Hilger J., Friedel A., Herr R., Rausch T., Roos F., Wahl D. A., Pierroz D. D., Weber P., Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*, 2014, vol. 111, no. 1, pp. 23–45. <https://doi.org/10.1017/s0007114513001840>
2. Bellan M., Sainaghi P. P., Pirisi M. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, vol. 996, pp. 155–168. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_13
3. Ishikawa L. L. W., Colavite P. M., de Campos Fraga-Silva T. F., Mimura L. A. N., França T. G. D., Zorzella-Pezavento S. F. G., Chiuso-Minicucci F., Marcolino L. D., Penitenti M., Ikoma M. R. V., Sartori A. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis.

Clinical Reviews in Allergy and Immunology, 2017, vol. 52, no. 3, pp. 373–388. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8577-0>

4. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., Funovits J., Felson D. T., Bingham C. O., Birnbaum N. S., Burmester G. R., Bykerk V. P., Cohen M. D., Combe B., Costenbader K. H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J. M. W., Hobbs K., Huizinga T. W. J., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T. K., Laing T., Mease P., Ménard H. A., Moreland L. W., Naden R. L., Pincus T., Smolen J. S., Stanislawski-Biernat E., Symmons D., Tak P. P., Upchurch K. S., Vencovsky J., Wolfe F., Hawker G. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, vol. 62, no. 9, pp. 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>

5. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.-L., Bruyère O., Cooper C., Kanis J. A., Kaufman J.-M., Ringe J. D., Weryha G., Reingster J.-Y. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research and Opinion*, 2013, vol. 29, no. 4, pp. 305–313. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>

6. Vanherwegen A. S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2017, vol. 46, no. 4, pp. 1061–1094. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.010>

7. Peterlik M., Cross H. S. Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and chronic diseases. *Anticancer Research*, 2006, vol. 26, pp. 2581–2588.

8. Palmer M. T., Lee Y. K., Maynard C. L., Oliver J. R., Bikle D. D., Jetten A. M., Weaver C. T. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, vol. 286, no. 2, pp. 997–1004. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.163790>

9. Bemiss C. J., Mahon B. D., Henry A., Weaver V., Cantorna M. T. Interleukin-2 is one of the targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2002, vol. 402, no. 2, pp. 249–254. [https://doi.org/10.1016/s0003-9861\(02\)00082-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9861(02)00082-6)

10. von Essen M. R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Ødum N., Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature Immunology*, 2010, vol. 11, no. 4, pp. 344–349. <https://doi.org/10.1038/ni.1851>

11. Bragazzi N. L., Watad A., Neumann S. G., Simon M., Brown S. B., Much A. A., Harari A., Tiosano S., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. *Current Opinion Rheumatology*, 2017, vol. 29, no. 4, pp. 378–388. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000397>

12. Di Franco M., Barchetta I., Iannuccelli C., Gerardi M. C., Frisenda S., Ceccarelli F., Valesini G., Cavallo M. G. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 53. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0505-6>

13. Patel S., Farragher T., Berry J., Bunn D., Silman A., Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2007, vol. 56, no. 7, pp. 2143–2149. <https://doi.org/10.1002/art.22722>

14. Lee Y. H., Bae S. C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2016, vol. 34, no. 5, pp. 827–833.

15. Matsumoto Y., Sugioka Y., Tada M., Okano T., Mamoto K., Inui K., Habu D., Koike T. Relationships between serum 25-hydroxycalciferol, vitamin D intake and disease activity in patients with rheumatoid arthritis – tomorrow study. *Modern Rheumatology*, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 246–250. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.952487>

Информация об авторах

Руденко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alenka.v.ru@gmail.com.

Тябут Тамара Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tamara_dt@mail.ru.

Буглова Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anna_buglova@mail.ru.

Бабак Галина Алексеевна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Первая городская клиническая больница (пр. Независимости, 64, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: babakgalina@mail.ru.

Морозик Павел Михайлович – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: P.Marozik@igc.by.

Борисенко Татьяна Дмитриевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. Первая городская клиническая больница (пр. Независимости, 64, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tatyadadm77@mail.ru.

Information about the authors

Rudenko Alena V. – Ph. D. (Medicine), Associate professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alenka.v.ru@gmail.com.

Tyabut Tamara D. – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tamara_dt@mail.ru.

Buglova Anna E. – Ph. D. (Medicine), Associate professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anna_buglova@mail.ru.

Babak Galina A. – Ph. D. (Medicine), Head of the Department. First City Clinical Hospital (64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: babakgalina@mail.ru.

Morozik Pavel M. – Ph. D. (Biology), Associate professor, Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: P.Marozik@igc.by.

Borisenko Tatiana D. – Ph. D. (Medicine), Head of the Laboratory. First City Clinical Hospital (64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tatyadadm77@mail.ru.