ОБЗОРЫ

Системная красная волчанка и витамин D

Клюквина Н.Г.
Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В обзоре представлены данные литературы о частоте гиповитаминоза D при системной красной волчанке (СКВ), проанализирована ассоциация клинико-лабораторных параметров заболевания и уровня витамина D, рассмотрены возможности терапевтического применения его метаболитов.
Дефицит витамина D является весьма распространенным патологическим состоянием, создающим предпосылки для развития широкого круга болезней. Низкий сывороточный уровень витамина D может быть связан с недостаточной солнечной экспозицией, генетической предрасположенностью (полиморфизм рецепторов витамина D) и алиментарными факторами, а также сопутствовать аутоиммунным заболеваниям. Выявленные иммуномодуляторные свойства витамина D представляют интерес с точки зрения возможного участия данного гормона в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Ряд исследователей предлагает рассматривать витамин D как модифицируемый фактор окружающей среды, участвующий в развитии аутоиммунных заболеваний.
Имеются данные о связи низкого сывороточного уровня 25(OH)D с риском развития, активностью, тяжестью и прогнозом некоторых ревматических заболеваний (в первую очередь ревматоидного артрита и СКВ), что требует дальнейшего изучения. Антирезорбтивное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие метаболитов витамина D обосновывает целесообразность их применения при хронических воспалительных заболеваниях в комбинации с традиционными базисными средствами.

Ключевые слова: *витамин D; системная красная волчанка; гиповитаминоз D.*
Контакты*: Наталия Геннадьевна Клюквина;* ***nataklykvina@yandex.ru***
Для ссылки: *Клюквина НГ. Системная красная волчанка и витамин D. Современная ревматология. 2015;9(2):57–65.*

Systemic lupus erythematosus and vitamin D

Klyukvina N.G.
Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

The review presents the data available in the literature on the rate of hypovitaminosis D in systemic lupus erythematosus (SLE), analyzes the associations between the clinical and laboratory parameters of the disease and the levels of vitamin D, and considers the possibilities of the therapeutic use of its metabolites.
Vitamin D deficiency is a very common pathological condition that creates prerequisites for the development of a wide range of diseases. The low serum level of vitamin D may be associated with insufficient solar exposure, genetic predisposition (vitamin D receptor polymorphism), and alimentary factors and may accompany autoimmune diseases. The very recently revealed immunomodulatory properties of vitamin D are of interest with respect to the possible implication of this hormone in the pathogenesis of autoimmune (including rheumatic) diseases. A number of investigators propose to regard vitamin D as a modifying environmental factor involved in the development of autoimmune diseases.
There is evidence for the association of low serum 25(OH)D levels with a risk for some rheumatic diseases (primarily rheumatoid arthritis and SLE), their activity, severity, and prognosis, which calls for further investigation. The antiresorptive, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects of vitamin D metabolites substantiate that the latter should be used in combination with traditional disease-modifying agents to treat chronic inflammatory diseases.

Key words: *vitamin D; systemic lupus erythematosus; hypovitaminosis D.*
Contact*: Natalia Gennadyevna Klyukvina;* ***nataklykvina@yandex.ru***
For reference: *Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus and vitamin D. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(2):57–65.*
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-57-65

В последнее десятилетие все больший интерес проявляется к потенциальной роли витамина D при аутоиммунных заболеваниях и возможности его терапевтического применения. Результаты многочисленных исследований сформировали стойкое убеждение в том, что витамин D – не просто витамин, а стероидный гормон, играющий огромную роль в биологии человека и имеющий не меньшее значение для метаболизма кости, чем кальций [1]. Витамин D существует в двух формах: витамин D_3 (холекальциферол) и витамин D_2 (эргокальциферол). Источниками витамина D для организма являются пища и эндогенный синтез. Витамин D_2 вырабатывается некоторыми видами грибов под влиянием ультрафиолета из эргостерола [2]. У людей синтезируется витамин D_3, его наиболее естественная форма. Основная часть витамина D (более 80%) образуется в организме путем синтеза в коже под влиянием солнечных лучей – ультрафиолетового облучения (УФО). Ультрафиолетовые волны длиной 290–315 нм (В) при попадании на кожу превращают 7-дегидрохолестерол путем разрыва одного из циклопентанпергидрофенантренового кольца в провитамин D_3, который конвертируется в витамин D_3. С пищей поступает только 20% витамина D, необходимого организму [3]. Витамин D, синтезированный в коже или поступивший с пищей и лекарственными препаратами, метаболизируется в печени в

Таблица **1**. *Содержание 25(OH)D в сыворотке крови и ассоциированные состояния*

Статус	Содержание	
	нмоль/л	нг/мл
Дефицит (рахит, остеомаляция)	<30	< 12
Недостаточность	30–50	12–20
Норма	>50	>20
Избыток	>125	>50
Интоксикация витамином D	>374	>150

25(OH)-витамин D (кальцидиол), сывороточное содержание которого определяет статус пациента по витамину D [4, 5]. Затем 25(OH)D в комплексе с витамин D-связывающим белком транспортируется в почки, где происходит конечная фаза активации витамина D в 1,25-дигидроксивитами D (кальцитриол). 1,25(OH)2D взаимодействует с органами-мишенями в тканях организма путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), который относится к суперсемейству лиганд-активируемых факторов транскрипции [6, 7].

Основная функция витамина D – осуществление взаимодействия между процессами резорбции/формирования костной ткани и кальциевым гомеостазом [8]. В последние годы открыты дополнительные эффекты витамина D, не связанные с регулированием кальциевого гомеостаза, в первую очередь – влияние на дифференцировку и пролиферацию клеток. Установлено, что 1α-гидроксилирование 25(OH)D происходит не только в почках, но и в других тканях, при этом внепочечно продуцируемый 1,25(OH)D_2 функционирует аутокринно. На внепочечную активность 1α-гидроксилазы оказывают влияние цитокины и факторы роста, оптимизирующие уровень 1,25(OH)D_2 для их клеточно-специфического действия. Внепочечная 1,25(OH)D_2-1α-гидроксилазная активность напрямую связана с сывороточным уровнем 25(OH)D. Большинство биологических эффектов 1,25(OH)D_2 обусловлено взаимодействием с VDR, экспрессированным на клеточных и ядерных мембранах различных эпидермальных, гемопоэтических клеток и клеток иммунной системы [9, 10].

Лучшим показателем для оценки статуса витамина D считается его активный компонент – сывороточный 25-гидроксивитамин D. Консенсус в отношении оптимального содержания 25(OH)D в сыворотке крови пока не достигнут. По мнению большинства экспертов, дефициту витамина D соответствует его уровень в сыворотке крови <20 нг/мл (табл. 1). Уровень 12–20 нг/мл расценивают как недостаточный, поскольку он является неадекватным для кости и не соответствует понятию «полного здоровья». Недостаточность витамина D приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, следствием чего является потеря минеральной плотности кости (МПК). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, необходимый для поддержания нормальной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), должен быть ⩾75 нмоль/л [11].

По данным ВОЗ, недостаточность витамина D встречается примерно у 50% населения земного шара, т. е. около 1 биллиона людей во всем мире, всех национальностей и всех возрастных групп, страдает от гиповитаминоза D [12, 13]. Такая «пандемия» в основном связана с образом жизни (длительное пребывание в закрытых помещениях) и влиянием факторов окружающей среды (загрязненность воздуха и др.), которые снижают экспозицию солнечного света, необходимого для выработки витамина D в коже под влиянием УФО. Эта проблема приобретает огромное социальное значение, так как получены убедительные свидетельства возможной роли витамина D в развитии злокачественных новообразований, сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунных заболеваний, гриппа, сахарного диабета (СД) 2-го типа и депрессии [14].

Доказана связь гиповитаминоза D с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, фибромиалгия, рассеянный склероз, аллергический ринит и астма у детей, болезнь Грейвса [15]. Обнаружено, что гиповитаминоз D является независимым фактором риска общей летальности в популяции [16, 17]. Первое исследование, посвященное витамину D при СКВ, появилось в 1995 г., а к 2013 г. было опубликовано уже около сотни таких работ [18]. В большинстве из них в основном затрагивались проблемы частоты гиповитаминоза при СКВ, связи уровня витамина D с параметрами активности и повреждения [19, 20]. Однако отрытым остается вопрос о влияния витамина D на течение и прогноз у больных СКВ.

Уровень и роль витамина D при СКВ

По современным данным, недостаточность витамина D встречается у 2/3, а его дефицит – у каждого 5-го больного СКВ [21]. Хорошо известно, что инсоляция является важнейшим триггером СКВ. Отказ от инсоляции и использование солнцезащитных кремов – компонент терапии СКВ, поэтому неудивительно наличие дефицита витамина D при этом заболевании. Другими важными факторами, способствующими развитию гиповитаминоза D при СКВ, являются почечная недостаточность, длительное использование некоторых лекарств (глюкокортикоиды – ГК, противоэпилептические препараты), а также наличие антител к витамину D, усиливающих его клиренс [22–24]. В литературе приводятся противоречивые сведения о взаимосвязи СКВ и витамина D (табл. 2).

D.L. Kamen и соавт. [32] обнаружили у 123 пациентов с небольшой продолжительностью СКВ высокую частоту дефицита витамина D по сравнению с контролем (n=140). В целом 67% больных СКВ имели недостаточность витамина D, при этом его средний уровень был достоверно ниже у афроамериканцев (16 нг/мл) по сравнению с кавказоидами (31 нг/мл). У 22 больных СКВ выявлен критически низкий уровень витамина D (<10 нг/мл), в основном это были пациенты с поражением почек и фотосенсибилизацией. Аналогичные изменения отмечены и у больных с длительным анамнезом СКВ [18, 40]. A.M. Husiman и соавт. [41] изучали статус витамина D (уровень гидроксивитамина, дигидроксивитамина и ПТГ) у 25 больных СКВ и у 25 пациентов с фибромиалгией. Гиповитаминоз D регистрировался у каждого 2-го пациента обеих групп, однако статистических различий в гормональном профиле у больных СКВ и фибромиалгией не обнаружено [41]. В то же

Таблица **2**. *Значение витамина D при СКВ*

Источник	Дизайн исследования	Результаты
I. Ben-Zvi и соавт. [25]	198 больных с достоверным диагнозом СКВ	Средний уровень витамина D ниже у афроамериканцев (14,2 нг/мл) и испанцев (20,5 нг/мл) по сравнению с азиатами (22 нг/мл) и кавказоидами (29 нг/мл). Выраженный гиповитаминоз D (<10 нг/мл) у 29,3% афроамериканцев и 11,8% испанцев. Отмечена обратная корреляция между уровнем витамина D и активностью заболевания по шкале SLEDAI
H. Amital и соавт. [26]	378 больных СКВ (Европа и Израиль), 92% – женщины, средний возраст – 40,2 года, средняя длительность болезни – 9,7 года	Обратная корреляция между активностью заболевания и сывороточным уровнем гидроксивитамина D
E. Cutillas-Marco и соавт. [27]	55 испанцев с СКВ с поражением кожи: 76% – женщины, средний возраст – 47 лет, средняя длительность болезни – 8,2 года	Уровень 25(OH)D у больных СКВ достоверно ниже по сравнению с контролем (у 95% <30 нг/мл, у 11% <10 нг/мл)
H.A. Kim и соавт.[28]	104 женщины с СКВ, средний возраст – 36,2 года	У 16% больных уровень 25(OH)D <30 нг/мл. Не выявлено корреляции с активностью (SLEDAI), уровнем антител к ДНК и антихроматиновых антител
P. Szodoray и соавт. [29]	177 больных СКВ: 90% – женщины, средний возраст – 44,9 года, средняя длительность болезни – 12 лет	У 45% больных уровень 25(OH)D – 15–30 нг/мл, у 37% <15 нг/мл. Обратная корреляция с активностью заболевания (SLEDAI). У больных с низким уровнем 25(OH)D выявлены более высокий уровень антител к ДНК, анти-Sm и IgG, более высокая частота перикардита и нейропсихиатрических проявлений
S.M. Toloza и соавт. [30]	124 женщины с СКВ, средний возраст – 48,3 года, 65% – кавказоиды , 15% – негроидной расы	У 67% больных уровень 25(OH)D <32, у 18% <16 нг/мл. Ассоциации с активностью заболевания не обнаружено
C. Cusack и соавт.[31]	52 больных СКВ с поражением кожи: 90% – женщины, средний возраст – 43 года	У 65% больных – недостаточность витамина D, у 10% – дефицит витамина D. Низкий уровень 25(OH)D ассоциировался с использованием солнцезащитных кремов и поражением почек
D.L. Kamen и соавт. [32]	121 больной СКВ	У 67% больных уровень 25(OH)D <30 нг/мл, у 18% <10 нг/мл. Низкий уровень 25(OH)D ассоциировался с дискоидным поражением (только у представителей белой расы), фотосенсибилизацией и поражение почек
G. Ruiz-Irastorza и соавт. [33, 34]	2006 г. – измерение сывороточного уровня 25(OH)D у 92 больных СКВ; 2008 г. – повторное обследование 80 больных с последующим назначением витамина D_3 внутрь в среднем в течение 24 мес	Высокая частота недостаточности и дефицита витамина D, которая сочеталась со слабостью. Статистически достоверных различий активности заболевания и повреждений в зависимости от уровня витамина D не обнаружено. Увеличение среднего уровня гидроксивитамина D на фоне лечения, однако у 71% больных уровень витамина D сохранялся <30 нг/мл. Снижение слабости по ВАШ у больных, принимавших витамин D внутрь. Значительной ассоциации между динамикой SLEDAI и SLICC и уровнем 25(OH)D не обнаружено
P.W. Wu и соавт. [35]	181 женщина с достоверным диагнозом СКВ: 62% – кавказоиды, 26,5% – афроамериканцы. Средний возраст – 43,2 года, средняя длительность болезни – 11,9 года; 40% получали терапию ГК, 72% – АП	Высокая частота недостаточности (62,2%) и дефицита (20%) витамина D у женщин с СКВ. Снижение уровня 25(OH)D ассоциировалось к факторами риска кардиоваскулярных заболеваний (АГ, гиперлипидемией, СД, повышенным ИМТ), уровнем фибриногена, СРБ, более высокими индексами тяжести и активности СКВ
J.A. Reynolds и соавт. [36]	Первое исследование ассоциации субклинических признаков атеросклероза и статуса витамина D: 75 женщин с достоверным диагнозом СКВ, средняя длительность болезни – 16 лет, 92% – кавказоиды; 38,7% получали терапию ГК в средней суточной дозе 7,5 мг; 48% больных, получавших добавки витамина D и кальция, имели гиповитаминоз D	Дефицит витамина D у 52% больных СКВ. Сывороточный уровень 25(OH)D был достоверно выше в летние месяцы. Больные с недостаточностью витамина D имели более высокий ИМТ и инсулинорезистентность по сравнению с больными с уровнем 25(OH)D >20 нг/мл. При наличии признаков активности СКВ отмечен достоверно более низкий уровень гидроксивитамина D. Не выявлено ассоциации между уровнем 25(OH)D и лабораторными маркерами активности СКВ. Содержание витамина D не различалось в зависимости от наличия нефрита и терапии ГК. Дефицит витамина D ассоциировался с повышенной жесткостью артериальной стенки

Источник	Дизайн исследования	Результаты
C.C. Mok и соавт. [22, 37]	290 больных СКВ: 95% – женщины, средний возраст – 38,9 года, средняя длительность болезни – 7,7 года; 78% больных на момент исследования крови имели клинические и серологические признаки активности СКВ, 59% – поражение почек	У 95% больных – недостаточность витамина D (<30 нг/мл), у 27% – его дефицит (<15 нг/мл). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем 25(OH)D и клинико-лабораторными параметрами активности СКВ. Уровень 25(OH)D был достоверно ниже у больных СКВ с развитием обострений по сравнению с больными без обострений. Чувствительность и специфичность в отношении активного почечного процесса оказались одинаковыми для низкого уровня 25(OH)D и антител к C1q. Дефицит витамина D ассоциировался с пременопаузой, дислипидемией, наличием аФЛ. Не выявлено ассоциации между субклиническими признаками атеросклероза и уровнем 25(OH)D. Корреляции гиповитаминоза D и развития необратимого органного повреждения не обнаружено
Birmingham D.J. и соавт. [38]	106 больных с рецидивирующей активностью СКВ: 36% – афроамериканцы, 59% – кавказоиды, 5% – азиаты и испанцы; 67% имели активное поражение почек до или на момент исследования. Средняя длительность наблюдения – 44 мес, интервал между визитами – 2 мес, комплаентность >90%. 201 обострение за период наблюдения, в том числе 46 почечных	Уровень гидроксивитамина D оценивали при каждом визите, учитывали расовую принадлежность и сезон исследования крови (месяцы с высокой и низкой солнечной экспозицией). При обострении уровень 25(OH)D сравнивали с таковым за 4 и 2 мес до обострения. Максимально низкий уровень 25(OH)D зарегистрирован у не афроамериканцев на момент обострения по сравнению с таковым за 2 и 4 мес до его развития, причем обострения регистрировались в месяцы с низкой инсоляцией. Отмечена тенденция к более высокой в целом частоте обострений у не афроамериканцев в месяцы с недостаточной инсоляцией по сравнению с сезонами нормальной инсоляции
M. Mandal и соавт. [39]	129 больных СКВ: 97% – женщины, средний возраст – 28 лет, средняя длительность болезни – 2,9 года; 79 больных не получали иммуносупрессивной терапии	Выявлены обратная корреляция сывороточного уровня 25(OH)D с параметрами активности СКВ (SLEDAI) независимо от статуса лечения; обратная корреляция с уровнем антител к дсДНК, уровнем α-ИФН, экспрессией гена α-ИФН. Уровень α-ИФН был выше у больных СКВ, не получавших иммуносупрессивную терапию на момент обследования

время имеются данные о более низком уровне сывороточного витамина D у больных СКВ по сравнению с больными РА и остеоартрозом [42].

Представляет интерес анализ корреляций между сывороточным уровнем 25(OH)D и клинико-лабораторными параметрами СКВ. A. Thudi и соавт. [43] сообщили о недостаточном содержании витамина D у 65% больных СКВ женского пола, при этом у 20% из них показатели были предельно низкими. Связь между уровнем гидроксивитамина D и активностью СКВ оказалась неоднозначной: максимально высокая активность СКВ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) регистрировалась у больных с гиповитаминозом D, тогда как уровень аутоантител был максимально высоким при нормальной концентрации 25(OH)D. C.C. Mok и соавт. [22] обследовали 290 больных с достоверным диагнозом СКВ, обратившихся за амбулаторной или стационарной помощью с апреля по июнь (солнечные месяцы) 2008 г. Выявлена высокая частота недостаточности и дефицита витамина D, которая ассоциировалась с негативными клинико-лабораторными параметрами СКВ: поражением кожи и слизистых оболочек, почек, ЦНС, наличием серозита, гиперпродукцией антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и анти-C1q. Связи с развитием органного повреждения не обнаружено. Авторами высказано предположение о возможности использования уровня 25(OH)D в качестве маркера ренальной и экстраренальной активности СКВ.

Четкая связь с показателями активности СКВ обнаружена M. Mandal и соавт. [39] у 129 больных индийцев. Особенностью этой группы обследованных был высокий процент (79 из 129) больных в дебюте заболевания, не получавших иммуносупрессивной терапии. Установлена обратная связь между уровнем 25(OH)D и активностью заболевания по шкале SLEDAI (r=-0,42), уровнем антител к дсДНК (r=-0,39), уровнем α-интерферона – ИФН (r=-0,43) и экспрессией гена α-ИФН (r=-0,45) независимо от проводимого лечения. Основным источником α-ИФН у больных СКВ являются активированные дендритные клетки. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность витамина D ингибировать созревание/активацию дендритных клеток и выработку ИФН, поэтому обнаруженная негативная корреляция между содержанием ИФН и 25(OH)D может отражать участие этого витамина в развитии и активизации СКВ [44, 45].

Высокая частота гиповитаминоза D отмечена G. Ruiz-Irastoroza и соавт. [33]. Недостаточность и дефицит витамина D имелись у 75 и 15% больных СКВ соответственно. Более высокий уровень 25(OH)D зарегистрирован у больных женского пола, получавших аминохинолиновые препараты (АП) и добавки кальция с витамином D. Предикторам недостаточности витамина D оказалась фотосенсибилизация, а предиктором дефицита – фотопротекция. Не обнаружено связи гиповитаминоза D с длительностью заболевания, но отмечена более высокая частота слабости, оцениваемой по ВАШ. Больным было рекомендовано принимать витамин D внутрь, этой рекомендации последовали 75% из них: средний уровень витамина D значительно повысился, однако в большинстве случаев он не достиг оптимального показателя. Нарастание уровня дигидроксивитамина D в сыворотке крови у пациентов с СКВ не сопровождалось снижением активности и повреждения, определяемых стандартными методами, однако регистрировалось достоверное уменьшение слабости [34].

В исследовании SOLVABLE (**S**tudy **o**f **L**upus **V**ascular and **B**one **L**ong-Term **E**ndpoints) проанализирована связь между уровнем витамина D и факторами риска кардиоваскулярной патологии у больных СКВ (181 женщина с достоверным диагнозом СКВ, средний возраст – 43 года). 35% больных находились в постменопаузе, 30% имели поражение почек, 11% курили. Недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D <30 нг/мл) зарегистрирована у 62,2% больных, а его дефицит (<15нг/мл) – у 20%. Снижение уровня гидроксивитамина D достоверно ассоциировалось с высоким индексом массы тела (ИМТ), артериальной гипертензией (АГ), СД, уровнем фибриногена, СРБ, а также с более высокими показателями тяжести и активности СКВ [35].

Эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали, что гиповитаминоз D является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, при этом имеется связь между сниженным уровнем 25(OH)D и субклиническими проявлениями атеросклероза, такими как утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), кальцификация коронарных артерий и эндотелиальная дисфункция [46–53]. Давно высказывается точка зрения, что 50-кратное превышение частоты кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) при СКВ нельзя объяснить только традиционными факторами риска, поэтому особое внимание уделяется изучению атерогенного влияния самого заболевания, коморбидных состояний и проводимой терапии [54, 55].

J.A. Reynolds и соавт. [36] оценивали возможность ассоциации гиповитаминоза D с ранним атеросклерозом у больных СКВ (75 женщин 18–70 лет), в основном кавказоидов. У большинства пациенток регистрировалась ремиссия СКВ. Недостаточность витамина D имелась у 52% больных. У больных активной СКВ отмечен достоверно более низкий уровень 25(OH)D по сравнению с больными, у которых наблюдалась ремиссия, однако ассоциации между уровнем витамина D и серологическими маркерами активности заболевания (антитела к дсДНК, C_3- и C_4-компоненты комплемента) не обнаружено. Также содержание витамина D не различалось в зависимости от терапии ГК и наличия нефрита. Получена статистически достоверная ассоциация сниженного уровня витамина D с некоторыми факторами риска КВЗ (высокий ИМТ, инсулинорезистентность), а также с тенденцией к повышению диастолического артериального давления (АД). Что касается субклинических проявлений атеросклероза, то связи между уровнем витамина D и утолщением КИМ и наличием бляшек не выявлено. В то же время дефицит витамина D (независимо от ИМТ и уровня инсулина) ассоциировался с артериальной ригидностью. Утолщение КИМ и развитие атеросклеротических бляшек происходят на протяжении ряда лет, тогда как сосудистая резистентность – динамическое состояние и может изменяться под влиянием терапии в течение относительно короткого времени [56]. Повышенная артериальная ригидность является предиктором кардиоваскулярных исходов в популяции [57]. Высказано предположение, что определение артериальной ригидности (резистентности сосудистой стенки) может служить более ранним и динамичным маркером и требуются дальнейшие исследования связи гиповитаминоза D с данным показателем, а также возможной предикторной роли сывороточного уровня 25(OH)D в развитии раннего атеросклероза и КВЗ у больных СКВ [36]. C.C. Mok и соавт. [37] при анализе уровня витамина D и факторов риска развития КВЗ у 290 больных активной СКВ получили противоречивые результаты. Была обнаружена ассоциация низкого уровня 25(OH)D с клинико-лабораторными параметрами активности СКВ, пременопаузой, дислипидемией, наличием антител к фосфолипидам (аФЛ), однако отсутствовала статистически достоверная связь с субклиническими признаками атеросклероза, оцененными по толщине КИМ. Также обнаружен более низкий уровень гидроксивитамина D у больных с обострением СКВ.

В 2014 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования больных из Северной Америки, Европы и Азии, в котором рассматривалась связь уровня витамина D, параметров активности СКВ и факторов риска развития КВЗ. На основании данных 6-летнего наблюдения были сделаны выводы об обратной связи между уровнем 25(OH)D и активностью СКВ, уровнем АД, гиперлипидемией. Высокий уровень витамина D оказывал протективное действие в отношении развития ишемической болезни сердца и инсульта [58].

Участие витамина D в развитии и активизации СКВ вызывает особый интерес. В первую очередь закономерен вопрос о роли УФО при СКВ: вред или польза? С одной стороны, инсоляция может приводить к развитию и обострению заболевания, с другой – повышение синтеза витамина D под влиянием солнечных лучей может снижать активность СКВ [59].

Представители негроидной расы в 3 раза чаще болеют СКВ, при этом болезнь у них дебютирует в более раннем возрасте и характеризуется более высокой летальностью по сравнению с кавказоидами [60]. Различия в частоте СКВ между чернокожими пациентами и кавказоидами нельзя объяснить только генетическими факторами, так как заболевание у представителей негроидной расы в Западной Африке встречается редко. Высказано предположение, что более высокая частота СКВ у чернокожих пациентов в западных странах связана с низкой экспозицией солнечных лучей и снижением пенетрации ультрафиолета через сверхпигментированную кожу, что обусловливает более низкий уровень витамина D.

Также необходимо понимание причинно-следственной связи между уровнем витамина D и активностью СКВ. Находки, демонстрирующие ассоциацию низкого уровня гидроксивитамина D с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, не отвечают на вопрос: первичны или вторичны нарушения? Не исключено, что причиной обострения СКВ может оказаться не столько низкий уровень витамина D, сколько большая склонность к дефициту витамина D у больных активной СКВ вследствие отказа от инсоляции, фотопротекции, почечной недостаточности и приема лекарств, которые нарушают метаболизм данного гормона. Интересны результаты **O**hio **S**LE **S**tudy (OSS), которое проводилось по принципу регулярного мониторирования (включая клиническую оценку, регистрацию обострений и лабораторные тесты) 106 больных с рецидивирующим течением СКВ различной этнической принадлежности (36% – представители негроидной, 59% – европеоидной расы и 5% – азиаты и испанцы) [61]. Дизайн исследования позволил рассмотреть один из важных аспектов – временную связь между сывороточным уровнем гидроксивитамина D и обострениями СКВ у больных с рецидивирующим течением заболевания с поправкой на сезонную солнечную экспозицию и расовую принадлежность (т. е. естественную пигментацию

кожи). Основной находкой оказался максимально низкий уровень гидроксивитамина D на момент обострения (как почечного, так и непочечного) у не афроамериканцев по сравнению с уровнем витамина D за 4 и 2 мес до развития вспышки заболевания. Данный феномен особенно отчетливо проявился при обострениях, развившихся в месяцы с низкой инсоляцией, при этом снижение уровня гидроксивитамина D было примерно в 3 раза значительнее по сравнению с обычным снижением концентрации 25(OH)D в данный сезон. Таким образом, авторы подтвердили гипотезу о том, что в зимние месяцы выраженное снижение уровня витамина D может привести к развитию обострения СКВ. При анализе 201 зарегистрированного обострения в когорте была отмечена тенденция к более высокой в целом частоте обострений у не афроамериканцев в месяцы с недостаточной инсоляцией по сравнению с сезонами нормальной инсоляции. У афроамериканцев указанных закономерностей не обнаружено, возможно, из-за исходно более низкого уровня гидроксивитамина D и относительной нечувствительности этого параметра к сезонным колебаниям вследствие физиологической кожной гиперпигментации. Высказано предположение, что роль витамина D в активизации СКВ может зависеть от расовой принадлежности [38].

Однако расовые различия являются не единственным объяснением возможного участия витамина D в патогенезе СКВ. Так, недостаточность витамина D часто наблюдается у пациентов в Индии независимо от социального статуса [62]. В то же время СКВ у индийцев встречается редко (примерно 3 случая на 100 тыс населения), но показатели выживаемости больных значительно ниже по сравнению с европейскими [63–65]. Известно, что витамин D необходим для нормального функционирования фагоцитов. Установлено, что низкий уровень 25(OH)D вызывает нарушение клиренса апоптозных клеток, что может повлечь за собой индукцию или обострение СКВ вследствие активации классического пути комплемента [66].

Изучался еще один возможный механизм развития гиповитаминоза D – гиперпродукция аутоантител к витамину D. Однако J.F. Carvalho и соавт. [23] при обследовании 171 больного СКВ обнаружли повышенный уровень антител к витамину D только у 4%, при этом гиперпродукция этих антител не ассоциировалась со снижением сывороточного уровня 25(OH)D. Полиморфизм гена *VDR (Bsml)* рассматривается как возможный генетический маркер СКВ. При генетическом исследовании 58 японцев было обнаружено, что BB-генотип может служить триггером развития СКВ, а bb-генотип – волчаночного нефрита [67, 68]. В Тайване при анализе 47 больных обнаружено повышение частоты BB-генотипа VDR при СКВ, однако значимых ассоциаций между аллельными вариациями VDR и клинико-лабораторными проявлениями не выявлено [69].

Таким образом, нельзя исключить прямую связь между низким уровнем витамина D и возникновением и активизацией СКВ, хотя нельзя и отрицать развития гиповитаминоза D вследствие самого заболевания.

Применение витамина D при СКВ

Для оценки статуса витамина необходимо определение сывороточного уровня 25(OH)D, снижение этого показателя <20 нг/мл (50 нмоль/л) расценивается как гиповитаминоз D [70]. В 2011 г. Институтом медицины США были сформулированы рекомендации, в которых указано на необходимость приема от 400 до 600 МЕ витамина D в день для людей в возрасте от 1 года до 70 лет и 800 МЕ для людей старше 70 лет [71]. Нет единого мнения о тактике применения витамина D при ревматических заболеваниях. В ряде исследований высказывается предположение о целесообразности приема более высоких доз витамина D (>800 МЕ/сут) больными РА для достижения оптимального уровня этого гормона [72, 73].

Данных об эффективности витамина D у больных СКВ нет. Экспериментальные исследования свидетельствуют об увеличении выживаемости и снижении протеинурии у мышей линии MRL/lpr на фоне введения добавок с витамином D [74]. Около 30 лет назад было обнаружено, что применение дигидроксивитамина D у экспериментальных моделей люпуса приводило к регрессу алопеции, снижению протеинурии и уровня антител к дсДНК. Введение $1,25(OH)D_3$ до появления симптомов могло даже оказывать профилактическое действие в отношении развития заболевания [75, 76]. Также отмечено, что у мышей со спонтанным развитием волчаночноподобного заболевания эффективность профилактического назначения витамина D была сопоставима с таковой при назначении высоких доз ГК [77, 78]. Продемонстрировано положительное действие агонистов витамина D в отношении профилактики экспрессии заболевания и выраженности симптомов на мышиных моделях коллаген-индуцированного артрита [79]. На экспериментальных моделях аутоиммунного энцефаломиелита (прообраз рассеянного склероза) показан защитный эффект аналогов $1,25(OH)D_3$ в отношении развития заболевания, особенно в случае комбинированного применения с другими иммуносупрессивными препаратами [80].

A. Abou-Raya и соавт. [81] оценили влияние добавок витамина D на клинико-лабораторные параметры СКВ: 267 больных с субоптимальным (69%) и недостаточным (39%) уровнем 25(OH)D были рандомизированы в соотношении 2:1 (холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут или плацебо в течение 12 мес). Через 12 мес терапии в группе больных, получавших холекальциферол, отмечено статистически достоверное снижение параметров активности заболевания.

Динамика сывороточного уровня 25(OH)D и ее связь с активностью заболевания прослежены в течение более 2 лет у 1006 больных СКВ. Больным с низким уровнем гидроксивитамина D (<40 нг/мл) назначали витамин D_2 в дозе 50 000 МЕ еженедельно в сочетании с 200 МЕ кальция/витамина D_3 2 раза в день. К окончанию исследования установлено, что нарастание уровня 25(OH)D на 20 нг/мл сопровождалось снижением риска развития обострения заболевания на 21% и протеинурии на 15% [82].

Ранее отмечалось, что назначение бисфосфонатов больным с посменопаузальным остеопорозом давало лучший результат при более высоком уровне 25(OH)D (увеличение МПК и снижение числа переломов) [83, 84]. Первое аналогичное исследование у 38 больных СКВ проведено малазийскими исследователями: динамика МПК оказалась лучше у больных с более высоким уровнем 25(OH)D [85]. Отмечена разница терапевтического эффекта в зависимости от выбора антиостеопоретического препарата: бисфосфонаты оказались наиболее эффективны у больных с нормальным уровнем витамина D, тогда как на результаты терапии анаболиками (те-

рипаратид) или селективными модуляторами рецепторов эстрогена (ралоксифен) уровень витамина D не влияния [86–88].

Обнаружено, что больные СКВ, принимающие гидроксихлорохин, имеют более высокий уровень 25(OH)D и у них реже встречается критически низкий уровень витамина D. АП ингибируют 1α-гидроксилирование гидроксивитамина D, что ведет к снижению содержания наиболее активной формы витамина [89]. Это хорошо известное свойство лежит в основе терапии гидроксихлорохином 1,25(OH)D-зависимой гиперкальцемии при гранулематозе (например, при саркоидозе) [90]. У больных СКВ выявлен повышенный уровень 1,25(OH)D на фоне лечения АП, при этом содержание гидроксивитамина D у леченных и нелеченых больных не различалось. Авторы предположили, что АП иллюзорно повышают уровень 25(OH)D в результате снижения содержания метаболически активной формы 1,25(OH)D [91]. Имеются данные о схожем терапевтическом действии витамина D и АП, например о положительном влиянии на МПК, риск развития злокачественных новообразований и КВЗ. Синергизм положительных свойств витамина D и АП нуждается в дальнейшем изучении [34].

Получены данные о связи низкого уровня витамина D с В-клеточной реактивностью, вследствие чего у больных с гиповитаминозом может снижаться эффективность анти-В-клеточной терапии. Была высказана гипотеза о целесообразности комбинированного назначения ритуксимаба (РТМ) и витамина D. Обследовано 111 больных РА с высокой степенью активности (средний DAS 5,2±1,3), получавших стандартную терапию РТМ и предшествующую терапию ГК (85%) и добавками витамина D (64%) в течение 6 мес до начала исследования [92]. В соответствии с критериями EULAR 24,3% больных имели хороший ответ на терапию, 38,7% – умеренный. Ремиссия заболевания была достигнута у 20,7% пациентов. Исходный уровень 25(OH)D и 1,25(OH)D не коррелировал с динамикой DAS28 через 6 мес терапии. Однако отмечена тенденция к более высокой частоте не ответивших на терапию (52,2%) в группе больных с дефицитом витамина D по сравнению с группами больных с недостаточностью витамина D (32,7%) или нормальным его уровнем (33,3%). Необходимо отметить, что терапию РТМ назначали в разные сезоны: 23 больным – осенью, 33 – зимой, 31– весной и 24 – летом, что могло повлиять на результаты исследования.

Таким образом, дефицит витамина D является весьма распространенным патологическим состоянием, создающим предпосылки для развития широкого круга болезней. Низкий сывороточный уровень витамина D может быть связан с недостаточной солнечной экспозицией, генетической предрасположенностью (полиморфизм рецепторов витамина) и алиментарными факторами, а также сопровождать аутоиммунные заболевания. Выявленные не так давно иммуномодуляторные свойства витамина D представляют интерес с точки зрения его возможного участия в патогенезе аутоиммунных (в том числе ревматических) заболеваний. Ряд исследователей предлагает рассматривать витамин D как модифицируемый фактор окружающей среды, участвующий в развитии аутоиммунных заболеваний.

Имеются данные о связи низкого сывороточного уровня 25(OH)D с риском развития, активностью, тяжестью и прогнозом некоторых ревматических заболеваний (в первую очередь РА и СКВ), что требует дальнейшего исследования. Антирезорбтивное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие метаболитов витамина D обосновывает целесообразность их применения при хронических воспалительных заболеваниях в комбинации с традиционными базисными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Mar;25(2):184–91. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835cfc16.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266–81.
3. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatis diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Mar;48(3):210–2. doi: 10.1093/rheumatology/ken394. Epub 2008 Oct 17.
4. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: Favus MJ, et al, editors. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. P. 129–137.
5. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl): 1689S–96S.
6. Торопцова НВ, Аникин СГ. Витамин D и ревматоидный артрит: что мы знаем сегодня? Научно-практическая ревматология. 2011;(3):46–51. [Toroptsova NV, Anikin SG. Vitamin D and rheumatoid arthritis: What do we know today? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(3):46–51. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-573
7. Ibrahim MH, Bakheet MS, Abdel-Safer KA, Shakoor MA. Relationship between vitamin D and disease activity in some rheumatic diseases. *Int J Nutr Metab* 2013;5(7):114–27. DOI: 10.5897/IJNAM2013.0153
8. Насонов ЕЛ. Кальций и витамин D: роль в профилактике и лечении остеопороза и других заболеваний человека. Consilium medicum. 1999; 1(5):212–4. [Nasonov EL. Calcium and vitamin D: role in the prevention and treatment of osteoporosis and other diseases. *Consilium medicum.* 1999; 1(5):212–4. (In Russ.)].
9. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):662–87. Epub 2005 Mar 29.
10. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002 Apr;8(4):174–9.
11. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):713–6. Epub 2005 Mar 18.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266–81.
13. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Jun;158(6):531–7.
14. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11;168(15):1629–37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
15. Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity amd lupus. *Lupus.* 2008 Jan;17(1):6–10.
16. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012 Apr;3(2):118–26. doi: 10.4103/0976-500X.95506.
17. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1730–7.
18. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, et al. Vitamin D_3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D_3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1995 Jul;14(4):397–400.
19. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jul;19(4):383–8.

20. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sep;20(5):532–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e32830a991b.
21. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006 Feb;5(2):114–7. Epub 2005 Jun 21.
22. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, et al. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus*. 2012 Jan;21(1):36–42. doi: 10.1177/0961203311422094. Epub 2011 Oct 12.
23. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, et al. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:550–7.
24. Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20–50 years consulting in general practice: a crosssectional study. *Eur J Gen Pract*. 2011 Sep;17(3):146–52. doi: 10.3109/13814788.2011.560663. Epub 2011 Feb 25.
25. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on Dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010 Feb 16;5(2): e9193. doi: 10.1371/journal.pone.0009193.
26. Amital H, Szekanecz Z, Szü cs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1155–7. doi: 10.1136/ard.2009.120329. Epub 2010 May 3.
27. Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus*. 2010 Jun;19(7):810–4. doi: 10.1177/0961203309360807. Epub 2010 Mar 19.
28. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011 Sep;31(9):1189–94. doi: 10.1007/s00296-010-1442-1. Epub 2010 Mar 30.
29. Szodoray P, Tarr T, Bazso A, et al. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand J Rheumatol*. 2011 Mar;40(2):122–6. doi: 10.3109/03009742.2010.507220. Epub 2010 Oct 26.
30. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):13–9. doi: 10.1177/0961203309345775. Epub 2009 Nov 6.
31. Cusack C, Danby C, Fallon JC, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008 Oct;24(5):260–7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00373.x.
32. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006 Feb;5(2):114–7. Epub 2005 Jun 21.
33. Ruiz-Irastorza G, Egutide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920–3. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. Epub 2008 Apr 14.
34. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1160–5. doi: 10.1002/acr.20186.
35. Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, et al. 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1387–95. doi: 10.1002/art.24785.
36. Reynolds JA, Hague S, Berry JL, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):544–51. doi: 10.1093/rheumatology/ker352. Epub 2011 Nov 24.
37. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):644–52. doi: 10.1093/rheumatology/ker212. Epub 2011 Jun 29.
38. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):855–64. doi: 10.1177/0961203312439640. Epub 2012 Mar 20.
39. Mandal M, Tripathy R, Panda AK, et al. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha. *Arthritis Res Ther*. 2014 Feb 10;16(1):R49. doi: 10.1186/ar4479.
40. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, et al. Reduced serum 1,25-$(OH)_2$ vitamin D_3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand*. 1979 Jan;68(1):109–11.
41. Husiman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2535–9.
42. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R191. doi: 10.1186/ar3161. Epub 2010 Oct 14.
43. Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2008 Feb;335(2):99–104. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318134eeb6.
44. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D_3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987 May;84(10):3385–9.
45. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Apr 21;270(3):701–8.
46. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D Levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23;168(12):1340–9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
47. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D_3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. 1990 Sep;19(3):559–63.
48. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503–11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127. Epub 2008 Jan 7.
49. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1): 63–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929. Epub 2010 Nov 29.
50. Pilz S, Henry R, Snijder M, et al. 25-Hydroxyvitamin D is not associated with carotid intima-media thickness in older men and women. *Calcif Tissue Int*. 2009 May;84(5):423–4. doi: 10.1007/s00223-009-9238-6. Epub 2009 Mar 24.
51. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):585–90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.030. Epub 2009 Jun 6.
52. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):4023–30. doi: 10.1210/jc.2008–1212. Epub 2009 Jul 7.
53. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1755–60.
54. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159–67.
55. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331–7.
56. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):333–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONHA.109.143982. Epub 2009 Dec 28.
57. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial

stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 30;55(13): 1318–27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
58. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Aug;66(8):1167–76. doi: 10.1002/acr.22291.
59. Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol.* 2012 Oct;31(10):1423–35. doi: 10.1007/s10067-012-2033-1. Epub 2012 Jul 17.
60. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus*. 1999;8(3):197–209.
61. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):855–64. doi: 10.1177/0961203312439640. Epub 2012 Mar 20.
62. Vijay J, Kapil U. Vitamin D deficiency and its health consequences – a review. *Indian J Community Health*. 2012;24:232–236.
63. Malaviya AN, Singh RR, Singh YN, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1993 Apr;2(2):115–8.
64. Kumar A, Malaviya AN, Singh RR, et al. Survival in patients with systemic lupus erythematosus in India. *Rheumatol Int.* 1992;12(3):107–9.
65. Murali R, Jeyaseelan L, Rajaratnam S, et al. Systemic lupus erythematosus in Indian patients: prognosis, survival and life expectancy. *Natl Med J India*. 1997 Jul-Aug;10(4):159–64.
66. Munoz LE, Schiller M, Zhao Y, et al. Do low vitamin D levels cause problems of waste removal in patients with SLE? *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):585–7. doi: 10.1093/rheumatology/ker334. Epub 2011 Oct 27.
67. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006 May;7(5):423–31.
68. Ozaki Y, Namura S, Nagahama M, et al. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 2000 May;85(1):86–91.
69. Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of vitamin D receptor gene Bsml polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(1):31–4.
70. Holick MF, Binkley NC, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
71. Institute of Medicine. Institute of Medicine dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academics Press; 2011.
72. Rossini M, Bongi SM, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R216. doi: 10.1186/ar3195. Epub 2010 Nov 29.
73. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18–28.
74. Abe J, Nakamura K, Takita Y, et al. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D_3: 22-oxa-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D_3. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1990 Feb;36(1):21–31.
75. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism amd vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009 Feb;5(2):99–105. doi: 10.1038/ncprheum0989.
76. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol.* 2005 Feb;233(2):115–24.
77. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*. 1992;12(2):143–8.
78. Koizumi T, Nakao Y, Matsui T, et al. Effects of corticosteroid and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-lpr/lpr mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985;77(4):396–404.
79. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000 Mar;223(3):230–3.
80. van Etten E, Branisteanu DD, Verstuyf A, et al. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 as dose-reducing agents for classical immunosupressants. *Transplantation*. 2000 May 15;69(9):1932–42.
81. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):265–72. doi: 10.3899/jrheum.111594. Epub 2012 Dec 1.
82. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1865–71. doi: 10.1002/art.37953.
83. Adami S, Giannini S, Bianchi C, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):239–44. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y. Epub 2008 Jun 13.
84. Geller JL, Hu B, Reed S, et al. Increase in bone mass after correction of vitamin D insufficiency in bisphosphonate-treated patients. *Endocr Pract.* 2008 Apr;14(3):293–7.
85. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis.* 2012 Feb;15(1):17–24. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01653.x. Epub 2011 Aug 31.
86. Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int.* 2009 Nov;85(5):398–404. doi: 10.1007/s00223-009-9295-x. Epub 2009 Oct 1.
87. Dawson-Hughes B, Chen P, Krege JH. Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4630–6. Epub 2007 Oct 2.
88. Antoniucci DM, Vittinghoff E, Blackwell T, et al. Vitamin D insufficiency does not affect bone mineral density response to taloxifene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4566–72. Epub 2005 May 17.
89. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920–3. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. Epub 2008 Apr 14.
90. Cusack C, Danby C, Fallon JC, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008 Oct;24(5):260–7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00373.x.
91. Cutillas-Marco E, Morales-Suarrez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus*. 2010 Jun;19(7):810–4. doi: 10.1177/0961203309360807. Epub 2010 Mar 19.
92. M'Barek RB, Dupre T, Tubach F, et al. 25-hydroxyvitamin D status dos not affect the clinical rituximab response in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):96–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.017. Epub 2013 Jun 21.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.