

Роль витаминов-антиоксидантов в этиологии ревматоидного артрита

Максимова Ж.В., Максимов Д.М.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

По некоторым данным, недостаточное потребление антиоксидантов может повышать риск развития аутоиммунных воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА). Кроме того, пониженная концентрация витаминов-антиоксидантов в плазме может быть связана с их интенсивным расходом на подавление воспалительных процессов в доклиническую стадию РА.

В настоящей статье представлен обзор современных исследований, в которых оценивалась связь между заболеваемостью РА и сыровороточным уровнем, или диетическим потреблением, витаминов А, Е, С и бета-каротина. В исследованиях случай-контроль установлено, что альфа-токоферол и бета-криптоксантин обладают защитным эффектом и их высокие концентрации в плазме ассоциированы со снижением заболеваемости РА. Также была показана обратно пропорциональная зависимость между потреблением каротиноидов и витамина С и риском развития РА. В то же время в более крупных проспективных когортных исследованиях взаимосвязь уровня потребления основных витаминов-антиоксидантов и риска возникновения РА не подтверждена. Имеющиеся данные о роли витаминов-антиоксидантов в развитии РА противоречивы. Возможно, достаточное потребление витаминов не оказывает самостоятельного защитного действия в отношении развития РА, но является маркером более здорового образа жизни, при котором уменьшается вероятность многих заболеваний, в том числе аутоиммунных.

Ключевые слова: витамины; антиоксиданты; ревматоидный артрит; этиология; риск.

Контакты: Жанна Владимировна Максимова; jannamd@yandex.ru

Для ссылки: Максимова ЖВ, Максимов ДМ. Роль витаминов-антиоксидантов в этиологии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2017;11(1):56–61.

The role of antioxidant vitamins in the etiology of rheumatoid arthritis

Maximova Zh.V., Maximov D.M.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
3, Repin St., Yekaterinburg 620028

There is evidence that insufficient intake of antioxidants may increase the risk of autoimmune inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis (RA). Also, lower plasma concentrations of antioxidant vitamins can be a sign of their heavy expenditure to suppress inflammatory processes in the preclinical stage of RA.

This article provides an overview of modern studies that have assessed a relationship between the incidence of RA and serum levels or dietary intake of vitamins A, E, C and beta-carotene. Case-control studies have revealed that α -tocopherol and β -cryptoxanthin have a protective effect and their high plasma levels are associated with the decreased incidence of RA. An inverse relationship has been also found between the dietary intake of carotenoids and vitamin C and the risk of RA. At the same time, larger prospective cohort studies have failed to confirm the relationship between the levels of consumption of the major antioxidant vitamins and the risk of RA. The currently available data on the role of antioxidant vitamins in the development of RA remains controversial. Conceivably, sufficient intake of the vitamins has no self-protective activity against RA, but serves as a marker for a healthier lifestyle that lowers the risk of many diseases, including autoimmune disorders.

Keywords: vitamins; antioxidants; rheumatoid arthritis; etiology; risk.

Contact: Zhanna Vladimirovna Maksimova; jannamd@yandex.ru

For reference: Maximova ZhV, Maximov DM. The role of antioxidant vitamins in the etiology of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):56–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-56-61>

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых воспалительных заболеваний суставов, его распространенность в общей популяции составляет 1%. Этиология РА неизвестна, но предполагается иммунологическая природа заболевания с участием генетических, гормональных и внешних факторов риска, например курения. В патогенезе РА основную роль играет хроническое синовиальное воспаление, в развитии которого участвуют свободные радикалы. Подтверждением оксидативной природы воспаления при

РА служит обнаружение свободных радикалов в синовиальной жидкости [1] и плазме пациентов [2]. В литературе неоднократно высказывались предположения о роли активных форм кислорода в этиологии хронических воспалительных заболеваний, в том числе РА [3–5].

Известно, что витамины-антиоксиданты защищают ткани от повреждения свободными радикалами [1, 6, 7] и подавляют активность цитокинов, например фактора некроза опухоли α [8] — одного из основных воспалительных

медиаторов при РА. В экспериментах на мышах было показано, что добавление в пищу антиоксидантов (бета-каротин, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота и селен) снижает продукцию аутоантител и повышает общую выживаемость [9, 10]. Также установлено, что присутствие в рационе витамина Е влияет на регуляцию уровня воспалительных цитокинов и приводит к отсрочке начала аутоиммунной реакции у мышей модели MRL/lpr [11].

Учитывая отчетливое противовоспалительное действие антиоксидантов, ученые неоднократно предпринимали попытки уточнить их роль в развитии хронических воспалительных заболеваний суставов. Например, исследователями из Манчестерского университета был выполнен систематический обзор научных работ, посвященных изучению эффекта различных компонентов диеты на развитие РА [12]. Авторы анализировали исследования с группами сравнения, в которых оценивался рацион питания или уровень биологических маркеров до дебюта РА. В обзор были включены 14 сообщений и получены доказательства протективного действия более высокого потребления оливкового масла, жирных сортов рыбы, фруктов, овощей и бета-криптоксантина. Низкие концентрации антиоксидантов ассоциировались с повышенным риском РА в трех исследованиях. Однако вследствие гетерогенности дизайна исследований объединить их результаты не представлялось возможным. Авторы заключили, что, хотя и существуют доказательства роли диеты в этиологии РА, однако они неубедительны вследствие малого числа исследований и неоднородности их дизайна.

В финском исследовании случай-контроль пациенты с РА имели более низкий уровень антиоксидантов в крови по сравнению со здоровыми (контроль) [13]. Также была выявлена статистически значимая ассоциация между вероятностью появления РА и низким антиоксидантным индексом (рассчитывался как произведение молярной концентрации альфа-токоферола, бета-каротина и селена; $r=0,03$; $OR^1=8,3$; 95% ДИ² 1,0–71,0). В аналогичном исследовании, проведенном в Мэриленде (США), в сыворотках пациентов с РА, которые были взяты до начала болезни, определялись более низкие концентрации альфа-токоферола, бета-каротина и ретинола, чем в группе контроля, сопоставимой по возрасту, полу и расе [14]. Пониженный антиоксидантный статус, выявляемый до диагностики РА, свидетельствует о том, что оксидативное повреждение может предшествовать появлению симптомов заболевания.

Патогенетические механизмы снижения концентрации сывороточных антиоксидантов в доклиническую стадию РА окончательно не выяснены. Возможно, это связано с расходом антиоксидантов на подавление воспалительных продуктов либо с их пониженным потреблением, всасыванием или транспортом, что повышает потенциал оксидативного повреждения. Последовательность этих событий требует дальнейшего изучения.

В проспективном исследовании здоровья женщин в постменопаузе (США) продемонстрировано, что более высокое потребление таких антиоксидантов, как цинк и бета-криптоксантин, ассоциируется с более низким риском развития РА [15]. На основании данных популяционных исследований: исследования заболеваемости артритом в Норфолке, Англия (Norfolk Arthritis Registry), и Европейского про-

спективного исследования по изучению роли питания в развитии онкологических заболеваний (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) D.J. Pattison и соавт. [16] изучили особенности 7-дневной диеты у 88 пациентов с недавно развившимся воспалительным полиартритом в сравнении с группой контроля ($n=176$), сопоставимой по возрасту и полу. Было обнаружено, что в группе с недавно диагностированным артритом уровень потребления каротиноидов был ниже: бета-криптоксантина — на 40% и зеаксантина — на 20%. Также было выявлено, что по сравнению с контролем в рационе этих пациентов до начала заболевания было существенно меньше фруктов и витамина С [17].

Иные результаты были получены датскими учеными, которые оценивали ассоциацию между различными факторами питания и риском развития РА в крупном проспективном когортном исследовании ($n=57\,053$) [18]. Информация об особенностях питания была получена посредством детального разработанного опросника. Средний период наблюдения составил 5,3 года, на протяжении которых было диагностировано 69 случаев РА. Для оценки влияния диеты и факторов образа жизни проводился регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантной модели было продемонстрировано, что повышение потребления жирной рыбы на 30 г в день ассоциируется с 49% снижением риска РА ($p=0,06$), тогда как связи между другими особенностями питания (употребление фруктов, кофе, длинноцепочных жирных кислот, оливкового масла, витаминов А, Е, С, D, цинка, селена, железа и мяса) и возникновением РА не выявлено. При этом авторы подчеркивают, что отсутствие ассоциации с диетическими факторами могло быть связано с малым числом пациентов, у которых развился РА, и коротким периодом наблюдения.

Аналогичные результаты были получены учеными из Бостона, которые определяли и подтверждали случаи заболевания РА и системной красной волчанкой у 184 643 американских женщин, наблюдавшихся в рамках исследований по изучению здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study и Nurses' Health Study II) на протяжении 1980–2004 гг. [19]. Отдельно анализировали поступление из пищи и добавок витаминов А, С, Е, альфа-каротина, бета-каротина, бета-криптоксантина, ликопина, лютеина и зеаксантина. Общий антиоксидантный эффект пищи определяли по железо-восстановительной способности плазмы, которую оценивали с помощью нового количественного метода, основанного на способности антиоксидантов переводить трехвалентное железо в двухвалентное. Для установления связи между потреблением каждого нутриента и случаем заболевания использовали модели пропорциональных рисков Кокса с поправками на возраст и конфаундеры (вмешивающиеся переменные — курение, употребление алкоголя, физическая активность). Авторы идентифицировали 787 случаев РА. Однако в этой достаточно большой когорте женщин им не удалось подтвердить ассоциацию между потреблением антиоксидантов и риском развития РА. Авторы указали на потенциальные ограничения исследования, в частности, связанные с особенностями обсервационного дизайна, включением только женщин, использованием достаточно субъективных данных, полученных из сообщений пациентов, низкой корреляцией между потреблением антиоксидантов и их уровнем в плазме. Авторы также отметили недостаточную мощность исследования для обнаружения незна-

¹ОР — относительный риск.

²ДИ — доверительный интервал.

чительного эффекта потребления антиоксидантов и подчеркнули, что полученные результаты не исключают того, что существенный дефицит одного или более из этих антиоксидантов вносит вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний. В исследовании также показано, что многие другие факторы, помимо потребления с пищей (в частности, генетические различия в абсорбции и гомеостатических механизмах, воздействие окружающей среды), могут оказывать влияние на индивидуальные вариации в плазменных уровнях антиоксидантов и оксидативного стресса [20].

Витамин Е

Витамин Е (альфа-токоферол) является основным жирорастворимым антиоксидантом, обнаруженным в биологических мембранах. Липиды являются важными компонентами нормальной синовиальной жидкости и могут претерпевать изменения при РА [21]. Установлено, что концентрация альфа-токоферола в синовиальной жидкости у пациентов с воспалительными артритам значительно ниже, чем у здоровых, что может быть следствием усиленного потребления этого антиоксиданта воспаленным суставом [22]. В ряде исследований показано, что у больных РА и детей с ювенильным хроническим артритом сывороточный уровень витамина Е ниже, чем у здоровых [23, 24]. Обсервационные случаи-контроль и когортные исследования позволяют предположить обратную зависимость между потреблением витамина Е и риском развития РА.

Протективная роль альфа-токоферола изучалась Национальным институтом общественного здоровья Хельсинки в гнездом исследовании случаев-контроль у 18 709 взрослых мужчин и женщин, которые исходно не страдали РА. За 16 лет наблюдения РА развился у 122 из них. На каждый случай заболевания были подобраны 3 контроля, сопоставимых по полу, возрасту и месту проживания. У всех исследовалась концентрация альфа-токоферола в образцах, собранных при первоначальном визите. На протяжении первых 10 лет наблюдения ОР развития РА при наиболее высоком уровне витамина Е по сравнению с самым низким уровнем составил 0,44 (95% ДИ 0,19–0,99). Однако подобная ассоциация не обнаружена при последующем наблюдении. Таким образом, авторы пришли к заключению, что низкий уровень альфа-токоферола может быть фактором риска развития РА [25].

Похожее исследование случаев-контроль проводилось отделом эпидемиологии и школой гигиены и общественного здоровья Университета Джонса Хопкинса (США). После получения образцов крови участников наблюдали на протяжении 15 лет и фиксировали случаи вновь развившегося РА. На каждый случай заболевания подбирали 4 контроля в соответствии с расой, полом и возрастом. Во всех случаях определяли уровень альфа-токоферола в хранимых с начала исследования образцах. Выяснилось, что у пациентов с РА была более низкая концентрация витамина Е в сыворотке крови по сравнению с таковой в контрольной группе. Сделано заключение, что низкий антиоксидантный статус, связанный, в частности, с дефицитом витамина Е, является фактором риска развития РА [14].

Американские ученые из клиники Мейо в Рочестере оценивали ассоциацию витамина Е с риском появления РА в проспективном когортном исследовании 29 368 женщин в возрасте 55–69 лет. На протяжении 11 лет диагноз РА был установлен в 152 случаях. Анализ результатов показал, что

более высокое потребление витамина Е в качестве пищевой добавки имеет обратно пропорциональную ассоциацию с развитием РА (ОР 0,72; 95% ДИ 0,47–1,12; $p=0,06$). Авторы заключили, что дополнительный прием антиоксидантных микронутриентов, в частности витамина Е, может защищать от развития РА [15].

Вместе с тем в крупном датском когортном исследовании не выявлено ассоциации между потреблением витамина Е и заболеваемостью РА [18]. Авторы в течение 5 лет наблюдали когорту из 57 053 лиц, при этом РА развился у 69 из них. Отношение уровня заболеваемости (IRR) РА при более высоком потреблении витамина Е составило 0,99 (95% ДИ 0,92–1,06; $p=0,72$). При этом авторы отметили ограничения исследования, связанные с коротким периодом наблюдения и небольшим числом пациентов с РА, что не позволило им сделать однозначное заключение о незначимой роли диетического фактора в развитии этого заболевания.

Аналогичные результаты получены в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (Women's Health Study), предпринятом американскими авторами E.W. Karlson и соавт. [26]. Исследование проводилось с 1992 по 2004 г. для оценки пользы и риска низких доз аспирина и витамина Е 600 МЕ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и рака среди 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, работающих в здравоохранении и проживающих на всей территории США. За время наблюдения РА развился в 106 случаях (в 50 — в группе витамина Е и в 56 — в группе плацебо). Ревматоидный фактор был обнаружен у 64 (60%) пациенток с РА и отсутствовал у 42 (40%). Не выявлено значимой ассоциации между витамином Е и риском развития РА (ОР 0,89; 95% ДИ 0,61–1,31), а также убедительного снижения риска как серопозитивного (ОР 0,64; 95% ДИ 0,39–1,06), так и серонегативного РА (ОР 1,47; 95% ДИ 0,79–2,72). Таким образом, прием препаратов витамина Е не сопровождается снижением риска РА у женщин. Авторы указывают на ограничение исследования, связанное с относительно малым числом случаев РА, что, возможно, уменьшило его мощность в обнаружении умеренного снижения риска развития заболевания.

Таким образом, с одной стороны, в исследованиях случаев-контроль продемонстрировано, что больные РА имеют более низкую, чем здоровые, сывороточную концентрацию альфа-токоферола, что косвенно может указывать на связь между витамином Е и риском развития РА. С другой стороны, в когортных исследованиях и рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых изучалось влияние уровня потребления альфа-токоферола с пищей или в виде добавки на риск развития РА, получены противоречивые результаты, не позволяющие сделать убедительный вывод о защитной роли этого витамина.

Витамин А

Предполагается, что роль витамина А в предотвращении развития аутоиммунных заболеваний может быть связана с участием альфа-рецепторов ретиноевой кислоты в регуляции дифференциации Т-клеток [27]. В исследовании было показано, что все трансформы витамина А и другие агонисты альфа-рецепторов ретиноевой кислоты ингибируют образование провоспалительных Т-хелперов (интерлейкин-17-продуцирующих клеток) и способствуют продукции противовоспалительных Т-регуляторных клеток.

Финские исследователи выявили более низкий уровень сывороточного витамина А ($2,0 \pm 0,7$ мкмоль/л; $p < 0,05$) у больных РА по сравнению с контрольной группой здоровых ($2,3 \pm 0,6$ мкмоль/л), что косвенно может свидетельствовать о его роли в развитии этого заболевания [23]. В исследовании американских авторов в сыворотке пациентов с РА ($n=21$) до развития заболевания также наблюдалась более низкая концентрация ретинола, чем у здоровых ($56,2 \pm 14,1$ против $60,5 \pm 11,3$ мкг/дл; разница средних — $4,3$ мкг/дл; 95% ДИ $-10,0-1,4$), хотя различия и не достигли статистической значимости [14]. В более крупном американском когортном исследовании, в котором наблюдали 184 643 женщин на протяжении 24 лет, проанализировано 787 случаев РА, при этом не выявлено ассоциации между уровнем потребления витамина А и риском развития заболевания [19]. Так, в группе наибольшего потребления витамина А совокупный ОР составил 1,0 (95% ДИ $0,8-1,3$). Датским ученым также не удалось подтвердить подобную ассоциацию в проспективном когортном исследовании: IRR РА при употреблении витамина А составило 1,00 (95% ДИ $1,00-1,00$; $p=0,79$) [18].

Таким образом, несмотря на выявление более низкой концентрации витамина А у больных РА по сравнению со здоровыми, результаты когортных исследований указывают на отсутствие ассоциации между уровнем потребления витамина А и риском развития РА.

Витамин С

Взаимосвязь уровня потребления витамина С с развитием воспалительного полиартрита изучалась британскими учеными в проспективном гнездном исследовании случай-контроль (25 633 участников 45–74 лет) [17]. Особенности питания всех испытуемых оценивались при включении в исследование с помощью 7-дневного пищевого дневника; таким образом, диета анализировалась до появления первых симптомов новых случаев артрита. За 8 лет наблюдения воспалительный полиартрит развился в 73 случаях. Средний период между оценкой питания и первыми симптомами заболевания составил 2,1 года. На каждый случай заболевания было подобрано 2 сопоставимых по возрасту и полу контроля. Особенности питания пациентов с полиартритом сравнивали с таковыми в контрольной группе. Анализ результатов показал, что более низкое потребление фруктов, овощей и витамина С ассоциируется с повышенным риском развития воспалительного полиартрита. У лиц с наименьшим уровнем потребления витамина С ($<55,7$ мг/сут) по сравнению с группой наибольшего потребления ($>94,9$ мг/сут) шансы заболеть полиартритом повышались более чем в 3 раза (скорректированное ОШ³ 3,3; 95% ДИ $1,4-7,9$). 21% пациентов с полиартритом и 7% здоровых употребляли <40 мг/сут витамина С. Было показано, что уровень потребления витамина С <40 мг/сут сопровождался примерно четырехкратным повышением риска развития полиартрита по сравнению с уровнем потребления >40 мг/сут (ОШ 3,9; 95% ДИ $1,5-9,7$). Таким образом, в рационе пациентов с воспалительным полиартритом было меньше фруктов, овощей и витамина С по сравнению с контрольной группой, что позволило сделать вывод о роли последнего в развитии заболевания.

Аналогичные выводы были получены в американском проспективном исследовании, в котором взаимосвязь потребления антиоксидантных микронутриентов, в том числе витамина С, с риском возникновения РА изучалась у 29 368 женщин 55–69 лет. Диета оценивалась с помощью полуконтрольного опросника. Женщины также сообщали о приеме поливитаминов и пищевых добавок, содержащих только витамин С, с указанием их торговых названий, частоты использования и доз. В результате обработки полученных данных с учетом других факторов риска (возраст, семейное положение, общая калорийность питания, курение, возраст начала менопаузы, использование заместительной гормональной терапии, употребление кофе без кофеина и чая) была выявлена обратно пропорциональная ассоциация между потреблением витамина С (общего, с продуктами питания и пищевыми добавками) и риском развития РА. Так, на фоне регулярного ежедневного приема ≥ 159 мг витамина С в пищевой добавке отмечалось, хотя и незначительное, но снижение числа случаев РА (ОР 0,70; 95% ДИ $0,45-1,09$; $p=0,08$) [15].

В то же время в датском когортном исследовании ($n=57\,053$, период наблюдения — 5,3 года, 69 случаев РА), описанном выше, влияние витамина С на развитие РА не продемонстрировано: IRR РА при более высоком потреблении витамина С составило 1,00 (95% ДИ $1,00-1,00$; $p=0,83$) [18]. Также и в другом более крупном американском проспективном исследовании (Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II), в котором наблюдали когорту медицинских сестер ($n=184\,643$, период наблюдения — 24 года, 787 случаев РА), не обнаружено ассоциации между потреблением витамина С и риском развития РА: в группе наибольшего потребления витамина С совокупный ОР составил 1,0 (95% ДИ $0,8-1,3$) [19].

Таким образом, хотя результаты исследования случай-контроль позволяют предположить защитную роль витамина С в развитии РА, данные, полученные в более крупных когортных исследованиях, этого не подтверждают.

Бета-каротин

В литературе имеются противоречивые сведения о роли каротиноидов в развитии РА. Например, американские авторы представили результаты исследования случай-контроль ($n=20\,305$). У всех участников при включении в исследование брали кровь. Период наблюдения составил 15 лет, на протяжении которых РА развился в 21 случае. Группа контроля, сопоставимая по расе, полу и возрасту, состояла из 84 лиц. В образцах крови у лиц основной и контрольной групп определяли уровни каротина, ретинола и токоферола. Анализ результатов показал, что у пациентов с РА концентрация бета-каротина была статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($16,6$ против $23,4$ мкг/дл; 95% ДИ от $-13,1$, до $-0,6$). Это позволило авторам сделать вывод о том, что низкий антиоксидантный статус, связанный с дефицитом бета-каротина, является фактором риска РА [14].

Ассоциация уровня каротиноидов с риском развития РА оценивалась в крупном проспективном когортном исследовании 29 368 женщин 55–69 лет. Использовали пищевой полуконтрольный вопросник, уточняющий размер порций и частоту употребления различных продуктов, а также прием пищевых добавок и витаминов. На протяжении 11 лет РА зарегистрирован в 152 случаях. Было выявлено, что лица с более высоким уровнем потребления бета-криптоксантина

³ОШ — отношение шансов.

ОБЗОРЫ

(>86,9 мкг/дл) имели меньший риск развития РА (ОР 0,59; 95% ДИ 0,39–0,90; $p=0,01$). При этом связи между общим или раздельным (альфа- или бета-каротин, лекопин или лютеин/зеаксантин) потреблением каротиноидов и риском развития РА не обнаружено [15]. Отсутствие ассоциации с другими каротиноидами могло быть вызвано методологическими причинами, в частности ошибочной оценкой уровня потребления каротиноидов, неполными данными об их содержании в некоторых продуктах или недостаточной статистической мощностью исследования. Кроме того, механизмы действия различных каротиноидов могли отличаться; в частности, влияние бета-криптоксантина на некоторые маркеры воспалительной активности может быть более выраженным, чем других каротиноидов [28]. D.J. Pattison и соавт. [17] обнаружили, что более высокое потребление фруктов, а не овощей предотвращает развитие воспалительного полиартрита, что также согласуется с отличительной ролью бета-криптоксантина. Эти же авторы показали, что ожирение ассоциируется с повышенным риском развития воспалительного полиартрита и РА [29], в то же время исследования последних лет обнаружили негативную связь ожирения с сывороточной концентрацией бета-криптоксантина и положительную — с уровнем С-реактивного протеина [30].

Гипотеза о влиянии каротиноидов на снижение риска развития воспалительного полиартрита изучалась в проспективном исследовании заболеваемости раком. Более 25 тыс. участников при включении в исследование заполняли 7-дневный пищевой дневник и в дальнейшем наблюдались с целью идентификации новых случаев воспалительного полиартрита, критерием которого являлся синовит с поражением двух групп суставов. Данные из пищевых дневников о потреблении каротиноидов были подвергнуты гнездовому анализу случай-контроль для сравнения основной ($n=88$) и контрольной ($n=176$) групп, сопоставимых по полу и возрасту. Было выяснено, что средний уровень ежедневного потребления бета-криптоксантина на 40% ниже у лиц с вос-

палительным полиартритом по сравнению с таковым в контроле (87,0 против 139,9 мкг; $p=0,02$). Лица с наибольшим уровнем потребления бета-криптоксантина (>365 мкг) имели меньший риск воспалительного полиартрита по сравнению с теми, у кого уровень потребления составил <56 мкг (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,20–0,88; $p=0,02$). Авторы заключили, что умеренное увеличение потребления бета-криптоксантина, эквивалентное 1 стакану свежевыжатого апельсинового сока в день, ассоциируется со снижением риска развития воспалительных заболеваний, в частности РА [16].

Однако в уже упоминавшемся более крупном исследовании здоровья медицинских сестер ($n=184\,643$) при анализе 787 случаев РА не обнаружено ассоциации между потреблением каротиноидов и риском развития этого заболевания [19]. Так, в группе наибольшего потребления бета-каротина (7,806 мг/сут) совокупный ОР составил 1,0 (95% ДИ 0,6–1,7).

Таким образом, с одной стороны, в исследованиях случай-контроль получены данные о более низкой концентрации бета-каротина у больных РА по сравнению со здоровыми и об обратной ассоциации высокого потребления одного из каротиноидов (бета-криптоксантина) с риском развития РА, с другой — в более крупном когортном исследовании данная взаимосвязь не подтверждена.

Выводы

Имеющиеся данные о роли витаминов-антиоксидантов в развитии РА остаются противоречивыми. Защитное влияние витаминов выявляется в некоторых исследованиях случай-контроль, но не подтверждается в крупных проспективных когортных исследованиях. Возможно, достаточное потребление витаминов не оказывает самостоятельного защитного действия в отношении развития РА, но является маркером более здорового образа жизни, при котором уменьшается вероятность многих заболеваний, в том числе аутоиммунных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winyard PG, Tatzber F, Esterbauer H, et al. Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993 Sep;52(9):677–80.
2. Selley ML, Bourne DJ, Bartlett MR, et al. Occurrence of (E)-4-hydroxy-2-nonenal in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):481–4.
3. Kovacic P, Jacintho JD. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases from endogenous and exogenous agents: unifying theme of oxidative stress. *Mini Rev Med Chem*. 2003 Sep;3(6):568–75.
4. Parke AL, Parke DV, Jones FA. Diet and nutrition in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *J Clin Biochem Nutr*. 1996;20(1):1–26.
5. Parke DV, Parke AL. Chemical-induced inflammation and inflammatory diseases. *Int J Occup Med Environ Health*. 1996;9(3):211–7.
6. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):907–16.
7. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol*. 1988 Jan;7(1):7–13.
8. Sato M, Miyazaki T, Nagaya T, et al. Antioxidants inhibit tumor necrosis factor- α mediated stimulation of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, and collagenase expression in cultured human synovial cells. *J Rheumatol*. 1996 Mar;23(3):432–8.
9. Weimann BJ, Weiser H. Effects of antioxidant vitamins C, E, and beta-carotene on immune functions in MRL/lpr mice and rats. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 Sep 30;669:390–2.
10. Weimann BJ, Hermann D. Inhibition of autoimmune deterioration in MRL/lpr mice by vitamin E. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999 Jul;69(4):255–61.
11. Venkatraman JT, Chu WC. Effects of dietary omega3 and omega6 lipids and vitamin E on proliferative response, lymphoid cell subsets, production of cytokines by spleen cells, and splenic protein levels for cytokines and oncogenes in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *J Nutr Biochem*. 1999 Oct;10(10):582–97.
12. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1310–9.
13. Heliovaara M, Knekt P, Aho K, et al. Serum antioxidant and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jan;53(1):51–3.
14. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, et al. Serum concentrations of alpha tocopherol, beta carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1997 May;56(5):323–5.
15. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, et al. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 15;157(4):345–54.
16. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Aug;82(2):451–5.

О Б З О Р Ы

17. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, et al. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jul; 63(7):843-7.
18. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, et al. Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis in a Prospective Cohort. *J Rheumatol.* 2005 Jul; 32(7):1249-52.
19. Costenbader KH, Kang JH, Karlson EW. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 15;172(2): 205-16. doi: 10.1093/aje/kwq089. Epub 2010 Jun 9.
20. Hunter DJ. Biochemical indicators of dietary intake. In: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1998. P. 174-243.
21. Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, et al. Antiinflammatory mediator lipoxin A4 and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Nov;34(11):2144-53. Epub 2007 Oct 1.
22. Kiziltunc A, Cogalgil S, Cerrahoglu L. Carnitine and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(6):441-5.
23. Honkanen V, Konttinen YT, Mussalo-Rauhamaa H. Vitamins A and E, retinol binding protein and zinc in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1989 Sep-Oct;7(5):465-9.
24. Honkanen VE, Pelkonen P, Konttinen YT, et al. Serum cholesterol and vitamins A and E in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990 Mar-Apr;8(2):187-91.
25. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, et al. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2000 Jul;11(4):402-5.
26. Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, et al. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1589-95. doi: 10.1002/art.24194.
27. Elias KM, Laurence A, Davidson TS, et al. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1013-20. Epub 2007 Oct 19.
28. Kritchevsky SB, Bush AJ, Pahor M, et al. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 2000 Dec 1;152(11):1065-71.
29. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis Results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1955-61.
30. Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, et al. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003 Jul-Sep;4(3):259-66.

Поступила 11.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.