

Т.А. Карасевська
М.Б. Джус
К.С. Мулик
Ю.М. Москаленко

Національний медичний
університет імені
О.О. Богомольця, Київ,
Україна

Ключові слова: вітамін D,
дефіцит, фактори ризику,
системна склеродермія.

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ: ОПИСОВИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Відомо, що вітамін D безпосередньо впливає на кістковий метаболізм, підтримку кальцій-фосфатного гомеостазу, описані також його множинні плеотропні ефекти. Останнім часом багато робіт присвячено ролі вітаміну D у виникненні та прогресуванні аутоімунних захворювань. **Мета дослідження:** провести огляд літератури та оцінити розповсюдженість дефіциту вітаміну D у пацієнтів із системною склеродермією, проаналізувати наявні дані щодо факторів ризику його розвитку. **Результати.** Проведено літературний пошук у базі даних PubMed з використанням комбінації ключових слів «вітамін D» та «системний склероз», «вітамін D» та «системна склеродермія». Критеріями включення були статті, які доступні для перегляду в повному обсязі, опубліковані англійською мовою та відповідають меті нашої роботи. На першому етапі пошуку нами ідентифіковано 346 досліджень, опублікованих англійською мовою. Після детального аналізу у фінальний огляд включено 25 робіт. **Висновки.** За результатами популяційних досліджень дефіцит вітаміну D при системній склеродермії (ССД) коливається в межах 13,2–60%. Серед клінічних проявів, які за результатами більшості опублікованих досліджень можуть бути пов'язані з гіповітамінозом D, такі: ступінь ураження шкіри за шкалою Роднана, наявність дигітальних виразок, дифузний тип ураження шкіри, показник дифузійної здатності легень до окису вуглецю (DLCO), ураження міокарда. Проте опубліковані також роботи, в яких будь-який зв'язок 25(ОН)D з особливостями перебігу ССД не встановлений. Чим зумовлена висока розповсюдженість дефіциту вітаміну D при ССД, наразі залишається відкритим питанням. Дотепер не визначено, які саме оптимальні дози у пацієнтів з ССД для подолання дефіциту вітаміну D потрібні.

ВСТУП

Вітамін D — група біологічно активних жиророзчинних сполук (понад 6 вітамерів і 50 метаболітів), які утворюються в шкірі під дією ультрафіолетових променів діапазону В чи надходять з їжею [1, 2]. Найвищу біологічну активність в організмі людини виявляють вітаміни D₂ і D₃. Гормонально активною формою вітаміну D є 1α,25-дигідроксिवітамін D (1α,25(ОН)2D), утворений з вітамерів вітаміну D через 25-гідроксивітамін D (25(ОН)D), який включає 25(ОН)D₂ і 25(ОН)D₃ і вимірюється в сироватці крові як загальний 25(ОН)D для оцінки забезпеченості організму вітаміном D [1]. Активний метаболіт вітаміну D (1,25-дигідроксисолекальциферол, 1,25(ОН)2D₃, або кальцитріол) утворюється шляхом двох послідовних гідроксилювань: першого, що відбувається в печінці, і другого, опосередкованого системою цитохрому P450 (CYP) 27B1 (1α-гідроксилазою), який відбувається в нирках [2].

Рівень вітаміну D у сироватці крові може змінюватися залежно від таких факторів, як вплив сонячного світла, споживання їжі (меншою мірою), всмоктуван-

ня в кишечнику, а також нирковий і печінковий метаболізм [1, 2, 7]. Вітамін D відіграє роль не тільки в процесах кісткового метаболізму, а й виявляє багато плеотропних ефектів. До «класичних», скелетних ефектів вітаміну D належать підтримка кальційфосфатного гомеостазу через вплив на абсорбцію та екскрецію вищезазначених мінеральних елементів у шлунково-кишковому тракті, нирках та регуляція функціонування прищитоподібних залоз [2].

Встановлені численні геномні й негеномні механізми впливу вітаміну D в організмі людини, які відповідають за реалізацію його скелетних і позаскелетних ефектів, а рецептори до вітаміну D (VDR) виявлені в ядрах і клітинних мембранах майже усіх органів і тканин людини. Плеотропні ефекти кальцитріолу опосередковані через VDR. Імунні клітини можуть експресувати CYP 27B1, забезпечуючи паракринну та аутокринну активність на додаток до ендокринної активності 1,25(ОН)2D₃ [2, 24, 25]. VDR наявні, у тому числі, й на поверхні антигенпрезентуючих клітин, природних кілерах та активованих В- і Т-лімфоцитах, що зумовлює

імуномодулюючу дію вітаміну D, вплив на адаптивні та вроджені імунні відповіді [2, 4, 30]. Зокрема, вітамін D інгібує Т-хелпери-1 та продукцію цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-2, інтерферон гамма та фактор некрозу пухлин альфа [21, 28].

Окрім того, вітамін D знижує рівень інших прозапальних цитокінів: IL-6 та IL-17 та стимулює утворення протизапальних медіаторів: IL-4 та IL-10 [4, 21]. Також відомий вплив вітаміну D на проліферацію ендотелію та ангиогенез [24].

Такі імуномодулюючі та імунотолерантні ефекти вітаміну D, його вплив на адаптивну та вроджену імунну системи, можливо, пояснюють значення гіповітамінозу D в розвитку аутоімунних захворювань, який протягом останніх років активно вивчається [25, 30].

Зокрема, припускають, що при системній склеродермії (ССД) вітамін D виявляє регуляторну активність щодо різних патогенетичних механізмів цього захворювання: імунні процеси, периферичну васкулопатію та фіброз [14].

Доклінічні дослідження продемонстрували антифіброгенну активність вітаміну D, опосередковану VDR. Отримані дані в результаті досліджень *in vitro* підтверджують гіпотезу, що вітамін D може модифікувати фіброгенну активність фібробластів, зменшуючи розвиток фіброзу та модулюючи імунну відповідь [8]. Однак результати доклінічних досліджень не знайшли повного відображення *in vivo*. Варто врахувати, що моделі *in vitro* є досить простими і не відображають всієї складності біологічної системи людського організму. Чи є додаткова користь пероральних препаратів вітаміну D для лікування аутоімунних захворювань у клінічній практиці, остаточно не з'ясовано та є предметом для активного вивчення.

Мета роботи — провести огляд літератури та оцінити розповсюдженість дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ССД, проаналізувати наявні дані щодо факторів ризику його розвитку.

Матеріали та методи. Проведено літературний пошук у базі даних PubMed без обмеження за роком та типом публікації з використанням комбінації ключових слів «вітамін D» та «системний склероз», «вітамін D» та «системна склеродермія». Критеріями включення були статті, які доступні для перегляду в повному обсязі, опубліковані англійською мовою та відповідають меті нашої роботи.

Результати. На першому етапі пошуку нами ідентифіковано 346 досліджень, опублікованих англійською мовою. У фінальний аналіз увійшло 25 робіт після ви-

ключення 321: у 64 опубліковано тільки резюме, 175 — дубльовані дослідження, 82 — дослідження, що не відповідали меті.

ГІПОВІТАМІНОЗ D У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ

Клінічні популяційні дослідження переконливо демонструють, що пацієнти із ССД загалом мають нижчий рівень вітаміну D порівняно із загальною популяцією. Відповідно, частіше, ніж у здорового населення, при ССД реєструються дефіцит і недостатність вітаміну D (табл. 1).

Так, в угорському дослідженні дефіцит вітаміну D у пацієнтів з ССД становив 60,0%, в той час як у контрольній групі — 39,3%; $p=0,003$ [22]. У дослідженні, проведеному L. Groseanu та співавторами (2016) в румунській популяції, середній рівень вітаміну D при ССД становив $17,06 \pm 9,13$ нг/дл. Лише у 9,8% пацієнтів відмічено оптимальний рівень вітаміну D; у 66,66% — недостатній рівень; у 23,52% реєстрували дефіцит вітаміну D [19].

Дослідження, проведене серед польської когорти хворих з ревматичними захворюваннями, показало, що у 65,9% пацієнтів із ССД рівень 25(OH)D в сироватці крові був нижче оптимального діапазону, а середня концентрація в сироватці становила $28,8 \pm 12,5$ нг/мл. Серед пацієнтів з ССД у 22,7% зафіксовано дефіцит (<20 нг/мл), а у 43,2% — недостатність (20–30 нг/мл) вітаміну D [31].

У дослідженні, проведеному в Таїланді за участю 205 пацієнтів із ССД, у 29,3% з них відмічено недостатність вітаміну D, а у 13,2% — дефіцит вітаміну D [11]. Середній рівень вітаміну D становив 31,5 нг/мл (25,2–37,1). Зокрема, жінки мали достовірно нижчий рівень вітаміну D — 30,2 нг/мл (22,4–35,2 нг/мл), порівняно з чоловіками — 34,9 нг/мл (28,8–43,5 нг/мл; $p<0,001$), і частішу недостатність (31,5% проти 24,2%; $p=0,004$) та дефіцит (17,5% проти 3,2%; $p=0,006$) відповідно.

У дослідженні випадок-контроль середній рівень вітаміну D у пацієнтів з ССД становив $15,68 \pm 10,18$ проти $22,93 \pm 9,12$ нг/мл групи контролю ($p<0,01$) [12]. У португальській когорті пацієнтів із ССД недостатність вітаміну D виявлена у 19,6% зі значним переважанням низької мінеральної щільності кісткової тканини (46,4%) та підвищеним ризиком переломів [17].

Достовірно нижчий рівень вітаміну D при ССД порівняно з контролем ($p=0,0003$) також реєстрували у дослідженні випадок-контроль M. Atteritano та співавторів (2016) [5].

Таблиця 1

Розповсюдженість дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів із ССД

Автори, рік, країна	Кількість пацієнтів, n	Середній рівень 25(OH)D, нг/мл	% дефіциту вітаміну D	% недостатності вітаміну D
Corrado A., Colia R., Mele A. et al., 2015, Італія [12]	64	$15,68 \pm 10,18$	—	—
Groseanu L., Bojinca V., Gudu T. et al., 2016, Румунія [19]	51	$17,06 \pm 9,13$	23,52	66,66
Atteritano M., Santoro D., Corallo G., 2016, Італія [5]	40	$25,77 \pm 12,84$	—	50,0
Horváth A., Körösi L., Szalai Z. et al., 2019, Угорщина [22]	44	$53,96 \pm 36,80$ нмоль/л	60,0	73
Caimmi C., Bertoldo E., Pozza A. et al., 2019, Італія [9]	65	—	—	50,8
Garcia S., Fernandes B.M., Ganhão S. et al., 2020, Португалія [17]	97	—	—	19,6
Runowska M., Majewski D., Majewska K. et al., 2021, Польща [31]	44	$28,8 \pm 12,5$	22,7	43,2
Chuealee W., Foocharoen C., Mahakkanukrauh et al., 2021, Таїланд [11]	205	31,5 (25,2–37,1)	13,2	29,3
Dihingia P., Damani C., Dutta A. et al., 2023, Індія [15]	40	$25,17 \pm 24,90$	—	—

Метааналіз L. An та співавторів (2017) підтвердив, що пацієнти з ССД мають достовірно нижчий рівень вітаміну D порівняно зі здоровими особами [3].

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ ТА ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D: ЧИ ІСНУЄ ЗВ'ЯЗОК?

Висока розповсюдженість дефіциту та недостатності вітаміну D, вірогідно, пояснюється наявністю додаткових факторів ризику у пацієнтів із ССД. До них належать зменшене перебування на сонці та ураження шкіри, що потенційно порушує перший етап метаболізму вітаміну D, можливе залучення нирок, печінки та ураження шлунково-кишкового тракту. Деякі дослідження вказують на потенційний зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові та особливостями перебігу захворювання (табл. 2).

У дослідженні A. Corrado та співавторів (2015) у пацієнтів із дифузною формою ССД реєстрували достовірно нижчий рівень вітаміну D порівняно з лімітованою ($11,53 \pm 7,46$ проти $19,22 \pm 11,13$ нг/мл; $p < 0,001$). Також виявлена достовірна зворотна кореляція між ступенем індурації шкіри за шкалою Роднана (mRSS) та сироватковим рівнем вітаміну D ($r = -0,7$; $p < 0,05$) [12]. Проте не встановлено зв'язку між ураженням внутрішніх органів, зокрема з легеневою гіпертензією, легневим фіброзом, дисфункцією стравоходу, м'язово-скелетними ураженнями, мальабсорбцією, та сироватковим рівнем 25(OH)D чи паратиреоїдним гормоном. Рівень вітаміну D також не залежав від тривалості захворювання, наявності антицентромерних антитіл чи антитіл до топоізомерази I [12].

Е.К. Park та співавтори (2017) продемонстрували, що дефіцит вітаміну D є незалежним фактором ризику виникнення дигітальних виразок при ССД, що, мож-

ливо, свідчить про його значення в мікроангіопатичних проявах захворювання [26].

Зворотна асоціація встановлена між сироватковим рівнем вітаміну D та товщиною інтима-медіа сонної артерії ($p = 0,025$) у пацієнтів із ССД в дослідженні J. González-Martín та співавторів (2020) [18]. Однак робота Е.К. Park та співавторів (2017) не виявила зв'язку з макросудинною патологією у пацієнтів за такими показниками, як жорсткість артерій чи наявний атеросклероз [26]. Чи впливає вітамін D на мікро- та макросудинні ураження при ССД, залишається остаточно не з'ясованим.

Ретроспективне дослідження С. Caimmi та співавторів (2019) за участю 65 пацієнтів із ССД не виявило достовірної асоціації між рівнем вітаміну D та основними характеристиками захворювання, проте у багатофакторному аналізі пацієнти зі зниженим рівнем 25(OH)D мали підвищений ризик розвитку дигітальних виразок (відносний ризик (ВР) 16,6; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,7–164,5; $p = 0,017$) [9]. У дослідженні R. Rios-Fernández та співавторів (2012) встановлено достовірний зв'язок вітаміну D з ураженням серця ($p = 0,012$), позитивними антинуклеарними антитілами ($p < 0,006$) та низьким DLCO ($p = 0,017$) [29].

На противагу L. Groseanu та співавтори (2016) не виявили зв'язку рівня вітаміну D з віком, статтю, профілем аутоантитіл та ступенем ураження шкіри. Проте рівень 25(OH)D корелював із показником DLCO ($p = 0,019$, $r = 0,353$), діастолічною дисфункцією міокарда ($p = 0,033$, $r = -0,318$), наявними дигітальними контрактурами ($p = 0,036$, $r = -0,298$) та м'язовою слабкістю ($p = 0,015$, $r = -0,377$) і мав тенденцію до негативної кореляції з легеневою гіпертензією ($p = 0,053$, $r = -0,29$) [19].

У дослідженні Cruz-Domínguez та співавторів (2017) встановлено достовірний зв'язок між низьким рівнем

Таблиця 2

Фактори ризику, пов'язані з недостатністю вітаміну D у пацієнтів із ССД

Автори, рік, країна	Кількість пацієнтів, n	Фактори ризику
Rios-Fernández R., Callejas-Rubio J.L., FernándezRoldán C. et al., 2012, Іспанія [29]	90	Позитивні антинуклеарні антитіла ($p < 0,006$), низький DLCO ($p = 0,017$), діастолічна дисфункція міокарда ($p = 0,012$)
Corrado A., Colia R., Mele A. et al., 2015, Італія [12]	64	Ступінь індурації шкіри за шкалою Роднана (mRSS), ($r = -0,7$; $p < 0,05$); дифузна форма ССД ($p < 0,001$)
Groseanu L., Bojinca V., Gudu T. et al., 2016, Румунія [19]	51	Низький DLCO ($p = 0,019$, $r = 0,353$), діастолічна дисфункція міокарда ($p = 0,033$, $r = -0,318$), дигітальні контрактури ($p = 0,036$, $r = -0,298$), м'язова слабкість ($p = 0,015$, $r = -0,377$)
Atteritano M., Santoro D., Corallo G., 2016, Італія [5]	40	Легенева гіпертензія ($p = 0,013$), ступінь індурації шкіри за шкалою Роднана mRSS ($p = 0,02$)
Sampaio-Barros M.M., Takayama L., Sampaio-Barros P.D. et al., 2016, Бразилія [32]	38	Показники капіляроскопії: дифузна деваскуляризація ($p = 0,029$), аваскулярні ділянки ($p = 0,033$), низька мінеральна щільність кісткової тканини стегнової кістки ($p = 0,037$) та шийки стегна ($p = 0,017$)
Park E.K., Park J.H., Kweon S.M. et al., 2017, Південна Корея [26]	40	Дигітальні виразки (відносний ризик 7,72, $p = 0,024$)
Cruz-Domínguez M.P., García-Collinot G., Saavedra M.A. et al., 2017, Мексика [13]	109	Легеневий фіброз ($p = 0,011$), низький DLCO ($p = 0,019$)
Trombetta A.C., Smith V., Gotelli E. et al., 2017, Італія [33]	154	Ураження легень ($p = 0,04$), ураження периферичних судин ($p = 0,03$), ураження нирок ($p = 0,02$), ураження шлунково-кишкового тракту ($p = 0,05$)
An L., Sun M.H., Chen F. et al., 2017, Китай [3]	240	Дифузна форма ССД (95% довірчий інтервал від $-8,98$ до $-0,44$)
Caimmi C., Bertoldo E., Pozza A. et al., 2019, Італія [9]	65	Дигітальні виразки (відносний ризик 16,6; 95% довірчий інтервал 1,7–164,5; $p = 0,017$)

вітаміну D та легенеvim фіброзом ($p=0,011$) і показником DLCO ($p=0,019$) [13].

Зворотна кореляція між рівнем вітаміну D та систолічною легеневою гіпертензією ($p=0,013$), а також достовірна кореляція між недостатністю вітаміну D та mRSS ($p=0,02$) виявлена у дослідженні M. Atteritano та співавторів (2016) [5].

Рівень вітаміну D у дослідженні M. Sampaio-Barros та співавторів (2016) був асоційований з показниками капіляроскопії: дифузною девакуляризациєю ($p=0,029$) та аваскулярними ділянками ($p=0,033$). Негативна кореляція встановлена між рівнем 25(OH)D та показниками якості життя та функціональної спроможності [32].

У ретроспективному дослідженні за участю 144 пацієнтів із ССД встановлено достовірну кореляцію рівня вітаміну D з ураженням легень ($p=0,04$), периферичних судин ($p=0,03$), нирок ($p=0,02$) та залученням шлунково-кишкового тракту ($p=0,05$) [33]. Проте статистично достовірних результатів не отримано щодо зв'язку 25(OH)D із тривалістю синдрому Рейно ($p=0,69$), тривалістю захворювання ($p=0,43$), шкірним субтипом ССД ($p=0,49$) чи дигітальними виразками ($p=0,13$) [33].

L. An та співавтори (2017) провели метааналіз з метою вивчення зв'язку між рівнем вітаміну D та особливостями перебігу ССД, який об'єднав 8 досліджень «випадок-контроль» із загальною кількістю 554 пацієнти з ССД та 321 практично здоровим обстеженим. За результатами метааналізу, у пацієнтів із дифузною формою ССД відмічено нижчі рівні вітаміну D порівняно з лімітованою формою [3]. Проте не виявлено достовірних зв'язків між рівнем вітаміну D та ураженням шкіри за mRSS, систолічним легенеvim тиском, ураженням шлунково-кишкового тракту або легень. Автори роботи вважають, що нижчий рівень вітаміну D у пацієнтів із ССД, ймовірно, не є фактором, що прискорює прогресування чи визначає тяжкість захворювання [3].

ГІПОВІТАМІНОЗ D ТА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Відомо, що вітамін D відіграє ключову роль у процесі кісткового метаболізму. Достовірна кореляція між низьким рівнем вітаміну D та зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини у пацієнтів із ССД продемонстрована в роботі Perazzi та співавторів (2022). За результатами дослідження рівень вітаміну D у пацієнтів з ССД обернено корелює з мінеральною щільністю кісткової тканини, що, можливо, пояснює нижчий її рівень порівняно з практично здоровими особами [27]. Позитивна кореляція встановлена між рівнем вітаміну D та мінеральною щільністю кісткової тканини стегнової кістки ($p=0,037$) та її шийки ($p=0,017$) [32]. У порівняльному дослідженні пацієнтів з ревматоїдним артритом J. Avouac та співавтори (2012) показали вищу поширеність остеопорозу та переломів у пацієнтів із ССД та визначили факторами ризику остеопоротичних переломів рівень вітаміну D разом із віком [6].

Хоча є дані, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з мінеральною щільністю кісткової тканини при ССД, деякі дослідження не виявили достовірної кореляції між рівнем вітаміну D та остеопорозом у цієї когорти хворих [5, 11, 15]. Так, сироватковий рівень 25(OH)D, виміряний за допомогою стандартних лабораторних тестів, суттє-

во не відрізнявся між пацієнтами з ССД з нормальною кістковою масою, остеопенією та остеопорозом [15]. Середній показник 25(OH)D у сироватці крові становив $25,17 \pm 24,90$ нг/мл у пацієнтів з нормальною кістковою масою, $30 \pm 24,35$ нг/мл — у пацієнтів з остеопенією та $35 \pm 28,51$ нг/мл — у пацієнтів з остеопорозом. Аналогічно не виявлено достовірної різниці в рівні сироваткового кальцію ($p=0,92$), фосфору ($p=0,48$) між групами пацієнтів з нормальною кістковою масою, остеопенією чи остеопорозом [15]. Дані досліджень свідчать, що предиктором стану кісткової тканини при ССД, швидше за все, є не тільки рівень вітаміну D, а втрата кісткової маси залежить від багатьох факторів.

ПИТАННЯ КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ D У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ

Важливо, що, згідно з проведеним дослідженням, пероральний прийом холекальциферолу при виявленні дефіциту чи недостатності вітаміну D часто є не ефективним для нормалізації його рівня у пацієнтів із ССД [19, 31, 33]. Автори пояснюють це наявністю мальабсорбції при ураженні кишечника. Не виявлено різниці у рівні 25(OH)D між тими пацієнтами з ССД, які приймають та не приймають препарати вітаміну D [9]. Більше того, за результатами досліджень M. Runowska та співавторів (2021), середня добова доза 1345 МО вітаміну D не забезпечує нормалізації сироваткового рівня 25(OH)D у пацієнтів із ССД [31].

Не виявлено зв'язку між рівнем вітаміну D та тривалістю або частотою перебування на сонці ($p=0,417$ та $p=0,295$ відповідно), а також з використанням сонячного захисту ($p=0,857$) [21]. Проте у дослідженні A.C. Trombetta та співавторів (2017) зв'язок між рівнем вітаміну D та сезонністю ($p=0,0086$) встановлено [33].

Хоча аутоімунні захворювання визнані Консенсусом українських експертів серед тих, що потребують контролю рівня 25(OH)D [1], оптимальна доза пероральних препаратів та регулярність моніторингу для пацієнтів з ССД залишаються відкритим питанням.

ОБГОВОРЕННЯ

Питання дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ССД потребує вивчення та аналізу, оскільки результати опублікованих робіт подекуди містять протиріччя. Подальші дослідження мають дати відповіді на наступні запитання. Чи можуть бути певні особливості перебігу ССД предикторами розвитку дефіциту вітаміну D? Чи є достовірний зв'язок між гіповітамінозом D та тяжкістю перебігу чи темпами прогресування ССД? Які оптимальні дози пероральних препаратів вітаміну D для пацієнтів із ССД з урахуванням особливостей перебігу захворювання?

Також важливо встановити взаємозв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові та патофізіологією ССД. Залишається незрозумілим, чи пов'язаний дефіцит вітаміну D безпосередньо з патогенезом цього мультисистемного захворювання.

Оскільки відсутні проспективні когортні дослідження або рандомізовані контрольовані дослідження, які б оцінювали роль вітаміну D у патофізіології та клінічних проявах ССД, неможливо зробити остаточні висновки

щодо причинно-наслідкового зв'язку між гіповітамінозом D та особливостями перебігу ССД.

Бракує досліджень, які б оцінювали вплив перорального прийому вітаміну D на нормалізацію сироваткового рівня 25(OH)D та визначали оптимальну дозу для профілактики / лікування дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ССД. Наша публікація створює плацдарм для подальших досліджень у цій галузі та спонукає до глибокого аналізу цієї важливої медичної проблеми.

ВИСНОВКИ

Дефіцит вітаміну D у пацієнтів із ССД є поширеним явищем. Патогенетичним обґрунтуванням досить широкої розповсюдженості дефіциту / недостатності вітаміну D при ССД, можливо, є ураження шкіри, обмеження перебування на сонці, ураження шлунково-кишкового тракту та нирок, що може порушувати його метаболізм та фізіологічні ефекти. Чи асоційовані певні особливості перебігу захворювання з розвитком дефіциту вітаміну D при ССД, наразі остаточно не встановлено. Серед клінічних проявів, які за результатами більшості опублікованих досліджень можуть бути пов'язані з гіповітамінозом D, є такі: ступінь ураження шкіри за шкалою Роднана (mRSS) [5, 12], наявність дігитальних виразок [9, 26], дифузний тип ураження шкіри [3, 12], показник DLCO [13, 19, 29], ураження міокарда [19, 29]. Проте опубліковані також і роботи, в яких будь-якого зв'язку 25(OH)D з особливостями перебігу ССД не встановлено [9, 10, 16, 20, 23, 34].

Однозначно також не встановлено зв'язку між гіповітамінозом D та показником мінеральної щільності кісткової тканини. Є дослідження, які доводять, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик втрати кісткової тканини [27, 32], в інших такої асоціації не виявлено [11, 15].

Враховуючи високу частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів із ССД, доцільно розглянути питання регулярного визначення рівня сироваткового вітаміну D у цієї когорти хворих. Досягнення оптимального рівня 25(OH)D в ході лікування також слід контролювати, оскільки пероральний прийом препаратів вітаміну D не завжди є ефективним [19, 31, 33]. Обговорюється питання оптимальних доз перорального прийому вітаміну D у пацієнтів із ССД для подолання його дефіциту / недостатності.

Конфлікт інтересів та фінансування. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Григор'єва Н.В. та ін. (2023) Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів. *Pain Joints Spine*; 13(2): 60–76. doi:10.22141/pjs.13.2.2023.368.
- Дедух Н.В., Григор'єва Н.В. (2023) Роль вітаміну D у функціонуванні кісткових клітин. *Фізіол. Журн.*; 69(6): 108–119.
- An L., Sun M.H., Chen F. et al. (2017) Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.*; 11: 3119–25. doi.org/10.2147/DDDT.S144860.
- Aranow C. (2011) Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.*; 59: 881–6.
- Atteritano M., Santoro D., Corallo G. (2016) Skin involvement and pulmonary hypertension are associated with vitamin D insufficiency in scleroderma. *Int. J. Mol. Sci.*; 17(12): 2103.
- Avouac J., Koumakis E., Toth E. et al. (2012) Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.*; 64(12): 1871–8.
- Bivona G., Agnello L., Pivetti A. et al. (2016) Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: true or fake? *Clin. Chim. Acta*; 458: 115–9. doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.026.
- Brown Lobbins M.L., Scott I.-S.O., Slominski A.T. et al. (2021) 17,20S(OH)2pD can prevent the development of skin fibrosis in the bleomycin-induced scleroderma mouse model. *Int. J. Mol. Sci.*; 22: 8926.
- Caimmi C., Bertoldo E., Pozza A. et al. (2019) Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Int. J. Rheum. Dis.*; 22(6): 1041–5.
- Carmel N.N., Rotman-Pikielny P., Lavrov A. et al. (2015) Vitamin D antibodies in systemic sclerosis patients: findings and clinical correlations. *Isr. Med. Assoc. J.*; 17(2): 80–4.
- Chuealee N., Yuenyongviwat V., Saengnipanthkul S. et al. (2021) Prevalence of osteoporosis and vitamin D insufficiency in Thai patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*; 40(7): 2763–9. doi.org/10.1007/s10067-021-05695.
- Corrado A., Colia R., Mele A. et al. (2015) Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One*; 10(9): e0137912. doi:10.1371/journal.pone.0137912.
- Cruz-Dominguez M.P., Garcia-Collinot G., Saavedra M.A. et al. (2017) Clinical, biochemical, and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*; 36(1): 111–7.
- Cutolo M., Soldano S., Sulli A. et al. (2021) Influence of seasonal vitamin D changes on clinical manifestations of rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Front Immunol.*; 12: 683665.
- Dihingia P., Damani C., Dutta A. et al. (2023) A study of bone mineral density in patients with systemic sclerosis and its correlation with serum 25(OH) vitamin D. *Int. J. Sci. Res.*; 6–8. doi.org/10.36106/ijsr/8200395.
- Gambichler T., Chrobok I., Höxtermann S. et al. (2011) Significantly decreased serum 25-hydroxyvitamin D levels in a large German systemic sclerosis cohort. *J. Rheumatol.*; 38(11): 2492–4.
- Garcia S., Fernandes B.M., Ganhão S. et al. (2020) Bone mineral density and fracture risk in a cohort of Portuguese systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.*; 79: 1105–6. doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.2752.
- González-Martín J.J., Novella-Navarro M., Calvo-Aranda E. (2020) Endothelial dysfunction and subclinical atheromatosis in patients with systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*; 125(3): 48–52.
- Groșeanu L., Bojinca V., Gudu T. et al. (2016) Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur. J. Rheumatol.*; 3(2): 50–5.
- Gupta S., Mahajan V.K., Yadav R.S. et al. (2018) Evaluation of serum vitamin D levels in patients with systemic sclerosis and healthy controls: results of a pilot study. *Indian Dermatol. Online J.*; 9(4): 250–5.
- Hax V., Gasparin A.A., Schneider L. et al. (2020) Vitamin D and cytokine profiles in patients with systemic sclerosis. *J. Clin. Rheumatol.*; 26(7): 289–94.
- Horváth A., Körösi L., Szalai Z. et al. (2019) Vitamin D deficiency and bone metabolism in systemic sclerosis. *Orv. Hetil.*; 160(30): 1199–208. doi.org/10.1556/650.2019.31407.
- Lo Gullo A., Mandraffino G., Rodríguez-Carrio J. et al. (2021) Endocan and circulating progenitor cells in women with systemic sclerosis: association with inflammation and pulmonary hypertension. *Biomedicine*; 9(5): 533.
- Molinari C., Rizzi M., Squarzanti D.F. et al. (2013) 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) induces NO-dependent endothelial cell proliferation and migration in a three-dimensional matrix. *Cell Physiol Biochem*; 31(5): 815–22.
- Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. (2008) Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.*; 8: 685–98.
- Park E.K., Park J.H., Kweon S.M. et al. (2017) Vitamin D deficiency is associated with digital ulcer but not with atherosclerosis or arterial

stiffness in patients with systemic sclerosis: a pilot study. Clin. Rheumatol.; 36(6): 1325–33. doi.org/10.1007/s10067-017-3622-9.

27. **Perazzi L., Pradotto M., Brizzi M. et al.** (2022) Vitamin D status and bone mineral density in systemic sclerosis. Clin. Exp. Rheumatol.; 40(1): 121–30. doi.org/10.1111/ce.14550.

28. **Prieti B., Treiber G., Pieber T.R. et al.** (2013) Vitamin D and immune function. Nutrients; 5: 2502–21.

29. **Rios-Fernández R., Callejas-Rubio J.L., Fernández-Roldán C. et al.** (2012) Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. Clin. Exp. Rheumatol.; 30(6): 905–11.

30. **Rosen Y., Daich J., Soliman I. et al.** (2016) Vitamin D and autoimmunity. Scand. J. Rheumatol.; 45(6): 439–47. doi.org/10.3109/0309742.2016.1151072.

31. **Runowska M., Majewski D., Sokolik R. et al.** (2021) Vitamin D status in systemic sclerosis patients. Int. J. Environ. Res. Public Health; 18(1): 178. doi.org/10.3390/ijerph18010178.

32. **Sampaio-Barros M.M., Takayama L., Sampaio-Barros P.D. et al.** (2016) Baixos níveis séricos de vitamina D na esclerose sistêmica difusa: correlação com pior qualidade de vida e alterações capilares graves. Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.; 56(4): 337–44.

33. **Trombetta A.C., Smith V., Gotelli E. et al.** (2017) Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: a retrospective analysis for possible future developments. PLoS One; 12(6): e0179062.

34. **Vacca A., Cormier C., Piras M. et al.** (2009) Vitamin D deficiency and insufficiency in two independent cohorts of patients with systemic sclerosis. J. Rheumatol.; 36(9): 1924–9.

VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A DESCRIPTIVE LITERATURE REVIEW

T.A. Karasevska, M.B. Dzhus, K.S. Mulyk, Y.M. Moskalenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Vitamin D is known to have a direct effect on bone metabolism and maintenance of calcium-phosphate homeostasis, and its multiple pleiotropic effects have been described. Recently,*

many studies have focused on the role of vitamin D in the development and progression of autoimmune diseases. The aim of the study was to review the literature, assess the prevalence of vitamin D deficiency in patients with systemic sclerosis, and analyse the available data on risk factors for its development.

Results. *A literature search was conducted in the PubMed database using a combination of the key words «vitamin D» and «systemic sclerosis», «vitamin D» and «systemic scleroderma». Inclusion criteria were full-text articles, published in English and relevant to the purpose of our work. The first stage of the search identified 346 studies published in English. After a detailed analysis, 25 papers were included in the final review. Conclusions.* *According to the results of population-based studies, vitamin D deficiency in systemic sclerosis (SSc) ranges from 13.2% to 60%. According to the majority of studies, risk factors for vitamin D deficiency in systemic sclerosis include the degree of skin lesions according to the Rodnan scale, the presence of digital ulcers, the diffuse type of skin involvement, and the index of lung diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO). However, most studies have not found an association between the features of SSc and hypovitaminosis D. The reason for the high prevalence of vitamin D deficiency in SSc remains unclear. The optimal dose of vitamin D to overcome deficiency has not been established yet. Further research is needed to answer the questions that remain and to resolve the inconsistencies.*

Key words: vitamin D, deficiency, risk factors, systemic sclerosis.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Відомості про авторів:

Карасевська Тетяна Анатоліївна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3687-6218

Джус Марта Борисівна — докторка медичних наук, професорка кафедри внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7500-8520

Мулик Катерина Сергіївна — асистентка кафедри внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.
ORCID ID: 0009-0007-1499-456X

Москаленко Юлія Михайлівна — асистентка кафедри внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.
E-mail: moskal78@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-2762-1240