

Поворознюк В.В.¹, Дєдх Н.В.¹, Яковенчук Н.М.²

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

²КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», м. Суми, Україна

Вітамін D та остеоартроз

For cite: Bol', sustavy, pozvonočnik. 2018;8(1):7-16. doi: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693

Резюме. Увага дослідників і клініцистів звернена на вітамін D. Це стероїдний гормон з пльорипотентним механізмом дії, мішенями якого разом з іншими органами і тканинами є суглобовий хрящ і кісткова тканина. **Мета огляду:** проаналізувати й узагальнити дані щодо впливу вітаміну D на суглобовий хрящ і оцінити його роль у розвитку остеоартрозу та можливість корекції структурних і функціональних порушень суглобів. В огляді наведено загальні відомості про вітамін D і проаналізовано фактори ризику дефіциту вітаміну в організмі, а також подано інформацію щодо розвитку на цьому тлі різної патології. Узагальнено дані досліджень щодо впливу вітаміну D на суглобовий хрящ в нормі і при експериментально індукованому артрозі. Проведено аналіз даних з поліморфізму генів — рецепторів вітаміну D і їх зв'язку з розвитком остеоартрозу. Наведені дані про взаємозв'язок клініко-рентгенологічних показників у пацієнтів з артрозом і дефіцитом вітаміну D. Оцінено дані літератури за результатами лікування пацієнтів з остеоартрозом при додаванні в схему лікування вітаміну D в умовах дефіциту або недостатності. На основі аналізу даних літератури позначені актуальні наукові напрями досліджень в галузі вивчення механізмів впливу вітаміну D на гомеостаз суглобового хряща в нормі і при остеоартрозі.

Ключові слова: остеоартроз; дефіцит і недостатність вітаміну D; експериментальні і клінічні дослідження

Вступ

Остеоартроз — метаболічне захворювання суглобів, що проявляється прогресуючою дегенерацією суглобового хряща та залученням до патологічного процесу субхондральної кістки, в якій порушуються процеси ремоделювання, що супроводжується склерозом та формуванням остеофітів. Виражені зміни проявляються в організації капсули, її внутрішнього шару — синовіальної мембрани, що призводить до рецидивуючого синовіту з високим рівнем експресії синовіоцитами прозапальних цитокінів і факторів росту. Звуження суглобової щілини, втрата суглобової поверхні з оголенням підлеглих відділів субхондральної кістки вносять свою частку в формування больового синдрому.

Пошук факторів, що призводять до остеоартрозу, триває [1, 2]. Увага дослідників і клініцистів звернена на вітамін D. Це стероїдний гормон з пльорипотентним механізмом дії, мішенями якого разом з іншими органами та тканинами є суглобовий хрящ і кісткова тканина.

Мета огляду: проаналізувати та узагальнити дані щодо впливу вітаміну D на суглобовий хрящ й оцінити його роль у розвитку остеоартрозу та можливість корекції структурних і функціональних порушень суглобів. Інформаційний пошук було проведено у пошукових базах Google, Medline із використанням ключових

слів: вітамін D, 25(OH)D, 1,25-dihydroxyvitamin D, артроз, остеоартроз, остеоартрит, суглобовий хрящ, гіповітаміноз D, гіпервітаміноз D.

Загальні уявлення про вітамін D

Вітамін D — жиророзчинний вітамін, який природно присутній у малій кількості продуктів харчування та доступний як дієтична добавка. Він також виробляється в організмі, коли ультрафіолетове проміння від сонячного світла діє на шкіру та запускає синтез вітаміну D. Вітамін D, отриманий під впливом сонячного випромінювання, завдяки споживанню харчових продуктів і добавок, є біологічно інертним і повинен пройти два гідроксилювання в організмі для активації. Перше відбувається в печінці і перетворює вітамін D в 25-гідроксिवітамін D (25(OH)D), також відомий як кальцидіол. Друге відбувається переважно в нирках і утворює фізіологічно активний 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D), також відомий як кальцитріол. Після етапу гідроксилювання в печінці вітамін циркулює в сироватці крові як активний метаболіт 25(OH)D з D-зв'язуючим білком (90 %) і альбуміном (10 %), близько 1 % циркулює у вільному стані [3]. Гідроксилювання 25(OH)D до 1,25(OH)₂D₃ здійснюється ферментом 1 α -гідроксилазою, який в основному синтезується в нирках. Однак останніми роками отримані

нові дані про його експресію клітинами імунної системи, макрофагами, синовіоцитами, хондроцитами та ін. Електронно-мікроскопічне дослідження показало, що 1α -гідроксилаза знаходиться в цитоплазмі хондроцитів та в електронно-щільних структурах мітохондрій [3]. Доказ її активності було отримано після додавання в культуральне середовище $25(\text{OH})\text{D}$, а через 24 години в супернатані виявлено присутність $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, концентрація якого залежала від використаної дози $25(\text{OH})\text{D}$. Також встановлено, що й в хрящі при остеоартрозі хондроцити експресують 1α -гідроксилазу.

Після потрапляння в клітини $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зв'язується з рецепторами вітаміну D (VDR). Комплекс VDR-ліганд надходить в ядро, де викликає тканинно-специфічну зміну транскрипції гена, впливаючи на диференціацію, процеси росту й функціональну активність клітин [4].

На сьогодні виявлено понад 50 метаболітів вітаміну D, але найбільш часто в експериментальних і клінічних дослідженнях оцінюють $25(\text{OH})\text{D}$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ і $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

У науковій літературі існує кілька синонімів терміна «кальциферол», які найчастіше використовують: 25-гідроксивітамін D, 25-гідроксивітамін D_3 , $25(\text{OH})\text{D}$ (англомовна література: 25-hydroxyvitamin D, calcidiol), а також «кальцитриол»: 1,25-дигідроксивітамін D, 1,25-дигідроксивітамін D_3 , $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (англомовна література: 1,25-dihydroxyvitamin D, calcitriol). Найбільш активною формою вітаміну D є метаболіт $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, який через ядерні рецептори регулює генну експресію в різних типах клітин.

Загальноприйнято рівень вітаміну D у сироватці крові визначати згідно з концентрацією кальцидіолу — $25(\text{OH})\text{D}$. Концентрація $25(\text{OH})\text{D}$ в сироватці крові є найкращим показником стану вітаміну D. Він показує рівень вітаміну D, що виробляється в шкірі й отримується з продуктами харчування та при додатковому введенні, й має досить довгий циркуляційний період напіврозпаду — 15 днів. Рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові не вказують на кількість вітаміну D, що зберігається в тканинах тіла.

На відміну від $25(\text{OH})\text{D}$, циркуляція $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, як правило, не є хорошим показником статусу вітаміну D, оскільки його короткий період напіввиведення становить 15 годин, а концентрація в сироватці регулюється паратиреоїдним гормоном, кальцієм, фосфором. Рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, як правило, не зменшуються до дефіциту вітаміну D.

Адекватний (оптимальний) статус вітаміну D відповідає показникам $25(\text{OH})\text{D}$ 30,0–50,0 нг/мл (або 50–75 нмоль/л), дефіцит: < 20,0 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостатність (субоптимальний статус): від 20 до 30,0 нг/мл (50–75 нмоль/л), рівень вище 100 нг/мл (250 нмоль/л) вважається небезпечним для загального стану здоров'я, рівень вище 200 нг/мл (500 нмоль/л) є токсичним [5–7]. Значно рідше в сироватці крові визначають рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, при цьому використання розрахунку співвідношення $25(\text{OH})\text{D}/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може відображати ефективність гідроксилування вітаміну D порівняно з окремою оцінкою метаболітів і, на

думку авторів, доповнює інформацію для визначення терапевтичного підходу [8]. Проте дослідження в цьому напрямку поодинокі.

Фактори ризику дефіциту вітаміну D і розвиток патології на тлі дефіциту

Основними факторами ризику дефіциту вітаміну D є недостатнє надходження його з їжею і низька інсоляція, проте відносно останнього фактора — навіть у регіонах з підвищеною інсоляцією дефіцит вітаміну D простежується в осіб різного віку, тобто присутні додаткові фактори, що потребують дослідження. Як фактор ризику дефіциту вітаміну D розглядається проживання людини в високих широтах, що обмежує доступ до ультрафіолетових променів. Синтез вітаміну D_3 залежить від кольору шкіри, люди з темною шкірою потребують більшої інсоляції. Дефіцит вітаміну D збільшується з віком, залежить від способу життя людини — недостатнього перебування на повітрі [9]. До групи ризику щодо гіповітамінозу потрапляють вагітні жінки та жінки, які годують дітей груддю. Нестача в харчуванні продуктів, багатих на вітамін D, призводить до гіповітамінозу. Його дефіцит пов'язують з надмірною масою тіла внаслідок ожиріння [9, 10]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється з ожирінням незалежно від віку й широти проживання людини.

Абсорбцію в кишечнику вітаміну D з продуктів харчування можуть порушити різні кишкові захворювання, що також може призвести до гіповітамінозу. Низькі рівні вітаміну D мають люди з хворобою печінки або нирок. В умовах дефіциту вітаміну D на рівні організму мають місце гіпокальціємія, гіпофосфатемія, також підвищується рівень паратгормону (ПТГ) [11]. Дефіцит вітаміну D зафіксовано не тільки в Україні, але і в економічно розвинених країнах [12, 13]. Він призводить до розвитку серцево-судинних та інших супутніх захворювань, депресії, запалення, неврологічних проблем, дисфункції м'язів, порушення сенсорної функції [9, 11]. В умовах дефіциту вітаміну D підвищуються ризик падінь і переломів, погіршується стан здоров'я.

До цього часу численні клінічні дослідження пов'язують дефіцит вітаміну D з патогенезом багатьох захворювань [5, 9, 12]. Вивчають його роль і в розвитку остеоартрозу.

Експериментальні дослідження: вплив вітаміну D на суглобовий хрящ в нормі та при остеоартрозі

Суглобовий хрящ характеризується деякими особливостями структурної організації. Він не має кровоносних і лімфатичних судин, відсутня іннервація. Особливістю є низька щільність хондроцитів (близько 5%) і розвинений матрикс, представлений колагеновими волокнами з колагеном II типу, протеогліканами і неколагеновими білками. Метаболізм суглобового хряща здійснюється шляхом дифузії. Біосинтез хондроцитами макромолекул, які формують матрикс, регулюється безліччю сигнальних молекул — факторами росту, цитокінами, хемокінами, простагландинами, лейкотрієнами, реактивними видами кисню, а також за рахунок механічної

стимуляції та ін. [14]. Активно продовжують вивчати регуляторні механізми суглобового хряща, серед яких у фокусі дослідників — активні метаболіти вітаміну D.

В експериментальних дослідженнях на щурах, у яких дефіцит вітаміну D моделювали дієтою і обмеженням ультрафіолетового світла, через 4 тижні після виведення тварин з експерименту проведено гістологічне дослідження суглобового хряща медіального та латерального виростків з використанням шкали Манкіна [15]. У групі тварин з дефіцитом вітаміну D виявлено зниження вмісту протеогліканів у матриксі та появу осередків розшарування. Зафіксовано статистично значущі порушення структурної організації суглобового хряща в медіальних ($4,23 \pm 4,10$ бала) і латеральних ($3,53 \pm 2,40$ бала) виростках порівняно з контролем ($1,55 \pm 0,60$ бала).

В іншому дослідженні, виконаному в культурі хондроцитів у присутності активних метаболітів вітаміну D, отримані протилежні результати [3]. Виявлено, що в середовищі з культивованими хондроцитами $25(\text{OH})\text{D}$ і $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ негативно впливають на біосинтез ними протеогліканів — спостерігається зсув у співвідношенні агрекан/версикан, що може призвести до розвитку артрозу. Разом із тим експресія VDR, COL1A1 (колагену I типу) і SOX9 (ядерний білок, який регулює транскрипцію) не змінювалася. Позитивним фактором для росту культивованих клітин було те, що $25(\text{OH})\text{D}$ і $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ збільшують проліферацію хондроцитів. Проте автори роботи [3] застерігають, що дані, отримані в умовах клітинних культур на диференційованих клітинах, можуть не відображати змін в умовах *in vivo*, що вимагає додаткових досліджень.

На моделі артрозу, індукованого в щурів оваріоектомією, вивчали механізм впливу дефіциту вітаміну D на рівень трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) як можливого основного механізму, що опосередковує дію $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [16]. TGF- $\beta 1$ бере участь у багатьох клітинних процесах, включаючи процес росту, клітинну диференціацію, апоптоз, клітинний гомеостаз та інші клітинні функції. Встановлено, що експресія TGF- $\beta 1$ і колагену II типу в суглобовому хрящі була знижена як в групі тварин після оваріоектомії, так і в тварин після оваріоектомії з дефіцитом вітаміну D. Проте зазначено підвищення ділянок з ерозією суглобового хряща. Лікування тварин після оваріоектомії $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0,01, 0,1 і 1 мкг/кг щодня) у разі використанні всіх доз вірогідно знижувало прояви ерозування суглобового хряща, найбільш ефективною була доза 1 мкг/кг. Біосинтез TGF- $\beta 1$ і колагену II типу відновлювався. Також виявлено, що в суглобовому хрящі в тварин на тлі оваріоектомії та в групі з дефіцитом вітаміну D підвищувалася експресія матриксних металопротеїназ (MMP) — MMP-9, -13, рівень яких знижувався після введення тваринам $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Позитивні результати отримані авторами [16] і в експериментах *in vitro*, в яких показано, що під впливом $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ була підвищена експресія TGF- $\beta 1$ і знижувалася деградація C-кінцевого телопептиду колагену II типу (CTX II), який розглядається як потенційний біомаркер деградації хряща та прогресування остеоартрозу [17].

На моделі остеоартрозу, отриманого після перетину передньої хрестоподібної зв'язки, після введення в суглоб щурів радіоактивного вітаміну D — $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($4 \cdot 10^{-7}$ М) було встановлено, що він накопичується у синовіальній рідині й у суглобовому хрящі, знижує рівень запальних цитокінів та захищає хрящ від пошкодження [18]. Одним із механізмів дії $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може бути блокування апоптозу хондроцитів через фосфоліпазу D і p53. Встановлено, що $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ блокував дію інтерлейкіна (IL)- 1β дозозалежним чином, його ефект частково був опосередкований через сигнальний шлях TGF- $\beta 1$.

Відомо, що деградація суглобового хряща і синовіт пов'язані з факторами, що присутні в синовіальній рідині. Лікування тварин $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ призводило до зниження вмісту в синовіальній рідині гранулоцитарного та макрофагального колоніестимулюючих факторів, IL- 1β , -7, -18, проте рівень прозапального цитокіна IL- 1α частково відновлювався. Фактор некрозу пухлини альфа, макрофагальний запальний білок 3-альфа, інтерферон гамма були знижені до рівнів, які спостерігали в контралатеральній кінцівці. Вміст IL- $12\text{p}70$, який відіграє важливу роль у діяльності клітин-кілерів та Т-лімфоцитів, не змінювався. Автори вважають [18], що в умовах розвитку післятравматичного артрозу метаболіти вітаміну D можна розглядати як терапевтичний підхід у профілактиці дегенеративних порушень суглобового хряща.

Одним із механізмів дії $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ є зниження індукованого IL- 1β оксиду азоту та простагландину E_2 [19], які є важливими медіаторами запалення в патогенезі артрозу й призводять до ерозії суглобового хряща. Зниження рівня катаболічних факторів свідчить про те, що $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може сприяти регенерації суглобового хряща. Така можливість доведена в дослідженні, проведеному на кролях. Виявлено оптимізацію репаративного процесу на моделі повношарових дефектів суглобового хряща у разі лікування тварин вітаміном D [20].

В умовах дослідження впливу $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на суглобовий хрящ виявлена нова функція хондроцитів в ендокринній регуляції кістки. Відомо, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ має геномну дію на хондроцити, регулюючи активність паракринних факторів і фосфатний гомеостаз [21]. Функціонування VDR в хондроцитах, які регулюються вітаміном D, забезпечує своєчасну васкуляризацію й активацію міграції остеокластів в зону гіпертрофованого хряща, тобто VDR в хондроцитах сприяє остеокластогенезу шляхом регуляції біосинтезу фактора росту фібробластів 23 в остеобластах та ініціюванню рецепторного активатора NF- κB -ліганда (RANKL) хондроцитами через фосфоліпазу D і p53. Встановлено, що $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ блокує дію IL- 1β дозозалежним чином, його ефект частково опосередкований через сигнальний шлях TGF- $\beta 1$.

Є дані щодо негативного впливу $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на метаболізм хондроцитів. В умовах *in vitro* хондроцити, що були отримані з суглобового хряща людини, після дії $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, підвищено експресують ген матриксної металопротеїнази 13 (синонім: колагеназа-3)

через сигнальний шлях p38 MARK (мітогенактивовану протеїнкіназу) [22]. Матриксна металопротеїназа 13 відіграє важливу роль у розвитку ревматоїдного артриту та остеоартрозу.

В цілому, оцінюючи механізм дії дефіциту вітаміну D, необхідно відзначити його неоднозначний вплив на суглобовий хрящ в нормі та у разі остеоартрозу. Найчастіше дослідження, проведені з вітаміном D *in vitro*, відрізняються від результатів, отриманих *in vivo*. Аналізуючи дані наукової літератури до 2017 року, R.J. Garfinkel [23] зробив висновок, що проведено недостатньо досліджень для вивчення й аргументації ефектів впливу вітаміну D на регенерацію та дегенерацію суглобового хряща. Це, безумовно, вимагає проведення коректних експериментальних досліджень.

Поліморфізм генів — рецепторів вітаміну D та їх зв'язок з розвитком остеоартрозу

Для розкриття механізмів впливу дефіциту вітаміну D на суглобовий хрящ увага дослідників була звернена на рецептори до вітаміну D (VDR) у хондроцитах [14, 24]. Встановлено, що в нормальному хрящі гіпертрофовані хондроцити слабо експресують VDR, а в хондроцитах, які проліферують, VDR відсутні [25], але в суглобовому хрящі при остеоартрозі VDR були присутні в хондроцитах усіх зон, з максимальним піком у поверхневій зоні [26]. Підвищена експресія VDR в хрящі при остеоартрозі порівняно з хондроцитами здорового хряща також була виявлена в гіпертрофованих і проліферуючих хондроцитах [25, 27].

Підвищений рівень експресії хондроцитами VDR поєднувався в артрозному хрящі при остеоартрозі з високим вмістом матриксних металопротеїназ — MMP-1, -3 -9, які сприяють деградації колагенів II та IX типів і формуванню великих зон ерозії в суглобовому хрящі, а також призводять й до деградації субхондральної кістки. У зв'язку з цим достатній рівень вітаміну D важливий для зв'язку VDR, що експресуються, з подальшим блокуванням їх негативного впливу на суглобовий хрящ [23]. Взаємодія VDR з вітаміном D запускає в хондроцитах каскад анаболічних біологічних реакцій.

Відомо, що існує поліморфізм VDR, який може бути пов'язаний з ризиком остеоартрозу, проте докази цього суперечливі. Численні алелі рецепторів VDR впливають на такі внутрішньоклітинні системи сигналізації, як протеїнкіназа C і фосфатидилінозитол-3-кіназа, що беруть участь у великій кількості біологічних процесів. У зв'язку з цим проводяться багатопланові дослідження для виявлення генів-кандидатів, асоційованих з остеоартрозом. Для з'ясування впливу поліморфізму й концентрації VDR — FokI, Cdx2 і ApaI з показниками в сироватці крові 25(OH)D, болем у колінному суглобі і рентгенологічними проявами гонартрозу було проведено дослідження популяції з когорти Хартфордширу, що включало 787 пацієнтів (399 чоловіків, 388 жінок, середній вік яких становив $65,6 \pm 2,7$ року) [28]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D може

бути пов'язаний з болем, але не з рентгенологічними змінами суглоба. Крім того, не виявлено асоціації між генетичною мінливістю VDR за дослідженими генами та болем в колінному суглобі.

Був проведений метааналіз на основі 13 досліджень за участю пацієнтів з остеоартрозом ($n = 2104$) і контрольної групи ($n = 2939$) для дослідження зв'язку між остеоартрозом і поліморфізмом генів VDR: ApaI, BsmI, TaqI і FokI у різних демографічних регіонах (Європа й Азія) [29]. У результаті даного аналізу виявлено асоціацію між остеоартрозом і поліморфізмом генів VDR: ApaI — тільки в азіатській популяції. З 13 досліджень у 2 встановлено статистично значущий зв'язок між поліморфізмом FokI (FF vs Ff/ff) та остеоартрозом, між іншими генами VDR — TaqI і BsmI асоціації не виявлено.

На основі метааналізу джерел літератури, проведених різними авторами, із жодним із поліморфних генів VDR BsmI, TaqI і ApaI не встановлено зв'язку з остеоартрозом [30–32].

В іншому дослідженні, проведеному в Індії, автори встановили, що у пацієнтів з гонартрозом і поліморфізмом гена VDR TaqI (Tt і TT) на тлі недостатнього рівня 25(OH)D (< 50 нмоль/л) після лікування вітаміном D знижувалась вираженість больового синдрому і покращувався загальний стан на основі оцінки за WOMAC [33]. Автори припускають, що якщо ці дані підтвердяться в великих дослідженнях, то використання генотипування буде виправдано для лікування гонартрозу.

З огляду на роль вітаміну D в метаболізмі хрящової тканини, необхідні подальші функціональні й тканинно-специфічні дослідження поліморфізму генів VDR у пацієнтів різних популяцій та їх зв'язку з розвитком остеоартрозу.

Рівень вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів з остеоартрозом

У літературі наведено неоднозначні дані щодо асоціації дефіциту вітаміну D з підвищеним ризиком розвитку остеоартрозу.

В Україні було проведено дослідження рівня 25(OH)D у 83 пацієнтів з остеоартрозом великих суглобів [9]. Виявлено, що 79,5 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, субоптимальний рівень (недостатність вітаміну D) був у 16,9 % обстежених, нормальні показники зафіксовано лише у 3,6 % пацієнтів.

Аналогічні результати отримані при обстеженні 164 пацієнтів з гонартрозом і коксартрозом, які мешкають на півночі Греції. Обстеження пацієнтів проводили перед ендопротезуванням. Було встановлено, що більшість із них (81,7 %) мали дефіцит вітаміну D, у 15,2 % виявлено субоптимальний рівень, тільки у 3 % пацієнтів показники вітаміну D відповідали нормі [34]. Отримані результати щодо високого дефіциту вітаміну D виявилися несподіваними для авторів [34] з огляду на високу щорічну інсоляцію в цьому регіоні.

Було проведено дослідження рівня 25(OH)D у чоловіків з коксартрозом [35]. На тлі прогресування коксартрозу виявлені низькі показники 25(OH)D.

Про низький рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з остеоартрозом повідомлено і в інших дослідженнях [36–38].

Низький рівень 25(OH)D зареєстрований також у пацієнтів з ожирінням, які страждають від остеоартрозу [10, 39].

Є дослідження, в яких не доведено взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з ризиком розвитку остеоартрозу. Так, у Фінляндії протягом 10-річного періоду обстежували 5274 суб'єктів без остеоартрозу. Був зроблений висновок, що низькі рівні 25(OH)D у сироватці крові обстежених не асоціюються зі збільшенням ризику розвитку коксартрозу або гонартрозу [40].

Аналогічний висновок про відсутність зв'язку проявів коксартрозу і гонартрозу залежно від рівня в сироватці крові 25(OH)D було зроблено з дослідженні, яке тривало 22 роки [41].

Вивчення взаємозв'язку клініко-рентгенологічних показників у пацієнтів з остеоартрозом і дефіцитом вітаміну D

Дослідження були сфокусовані на вивченні можливих взаємозв'язків показників вітамін-D-статусу у пацієнтів з суглобовим болем і рентгенологічними змінами суглобів у хворих на остеоартроз з урахуванням статі, віку та індексу маси тіла (ІМТ).

У літературі наведено суперечливі дані популяційних досліджень, в яких вивчали взаємозв'язок між низьким вмістом у сироватці крові 25(OH)D і розвитком або прогресуванням рентгенологічних і клінічних проявів коксартрозу і гонартрозу [28, 35, 37, 42–46].

У пацієнтів з гонартрозом вивчали зв'язок між рівнями вітаміну D і віком ($68,9 \pm 7,7$ року), статтю та індексом маси тіла, але позитивна кореляція була виявлена тільки в осіб чоловічої статі з дефіцитом вітаміну D [34]. Кореляції між віком (середній вік чоловіків — $56,5 \pm 4,6$ року, жінок — $62,3 \pm 1,4$ року) та ІМТ і рівнем вітаміну D не виявлено і в дослідженні, проведеному в Україні [9].

Аналогічні результати отримані в дослідженні, виконаному в Канаді. Не було виявлено кореляції дефіциту 25(OH)D з віком (досліджені три вікові групи: 68–72, 73–77 і 78–82 роки), статтю та ІМТ [47].

В іншому дослідженні, як і в попередньому, у пацієнтів з гонартрозом у віці старше 60 років не виявлено взаємозв'язку між віком і дефіцитом вітаміну D у сироватці крові, однак у пацієнтів вікової групи молодше 60 років такий зв'язок було встановлено [37]. Враховуючи, що субхондральна кісткова тканина бере участь у розвитку остеоартрозу, автори узагальнили, що у пацієнтів молодого віку кісткова тканина має високий рівень ремоделювання порівняно з літніми людьми. У зв'язку з цим метаболізм кісткової тканини в молодих осіб значно більше залежить від рівня вітаміну D [37]. Крім того, в умовах дефіциту вітаміну D порушується й метаболізм суглобового хряща, що за поєднанням порушень у кістковій і хрящовій тканинах також впливає на перебіг остеоартрозу. Модифікація факторів ризику порушень стану субхондральної кіст-

ки, таких як корекція дефіциту 25(OH)D, можливо, може бути сприятливою в профілактиці і лікуванні остеоартрозу. Крім того, на основі дослідження рівня вітаміну D у сироватці крові розширюються можливості ідентифікації суб'єктів, які входять до групи ризику розвитку цієї патології.

Одне з найбільш великих досліджень включало 2756 пацієнтів (1102 чоловіки і 1654 жінки) середнього віку ($74,2 \pm 7,1$ року) з гонартрозом, коксартрозом та остеоартрозом суглобів кистей верхніх кінцівок на тлі дефіциту вітаміну D [48]. Виявлено позитивну кореляцію у пацієнтів з низьким рівнем вітаміну D та проявами артрозних порушень в суглобі, а також суглобовим болем.

В Україні проведено дослідження оцінки впливу рівня 25(OH)D у сироватці крові в трьох групах пацієнтів з гонартрозом і коксартрозом (нижче 25 нмоль/л, від 25 до 50 нмоль/л, вище 50 нмоль/л) на показники больового синдрому та якості життя [9, 49]. Виявлено, що індекс болю (за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)) був вірогідно вищим у групі пацієнтів з дефіцитом вітаміну D порівняно з пацієнтами, у яких показники були вище 50 нмоль/л ($50,1$ проти $16,4$ бала). Проте за іншими показниками (результатами альгофункціонального тесту Лекена, оцінки якості життя за шкалою EuroQol, виконання 15-метрового тесту) відмінностей залежно від рівня 25(OH)D у сироватці крові не зафіксовано.

На основі метааналізу даних літератури, що включають клінічні дослідження (з 1980 по 2012 р.), не виявлено доказів асоціації між показниками 25(OH)D у пацієнтів з остеоартрозом суглобів кистей верхніх кінцівок, а також коксартрозом [50]. Однак у цьому ж дослідженні за даними рентгенологічного обстеження пацієнтів з гонартрозом отримані дані, що свідчать про те, що низькі рівні 25(OH)D пов'язані з прогресуванням патології.

Є дослідження, що спрямовані на прогнозування розвитку остеоартрозу в умовах низького рівня вітаміну D. На основі оцінки стану 25(OH)D ($12,5$ – 25 нмоль/л) у чоловіків і жінок літнього віку, а також за опитувальниками Western Ontario і WOMAC була передбачена можливість розвитку гонартрозу в пацієнтів за 5 років до появи болю в колінному суглобі, а коксартрозу — за 2,4 року до появи болю в кульшовому суглобі [46]. Автори розглядають дефіцит вітаміну D у сироватці крові як предиктор порушень стану великих суглобів, що може бути використано з діагностичною метою.

В іншому дослідженні, в яке ввійшли 418 учасників з симптоматичними і рентгенологічними ознаками гонартрозу, була поставлена мета: вивчити, чи дозволяють концентрації 25(OH)D і ПТГ у сироватці крові, досліджені окремо чи спільно, прогнозувати прогресування гонартрозу [51]. Рентгенологічно його оцінювали щодо підвищення звуження суглобової щільності в терміни між 24 і 48 місяцями. Середні концентрації сироватки крові за показниками 25(OH)D і ПТГ становили $26,2$ мкг/л і $54,5$ пг/мл відповідно. Виявлено, що учасники з низьким вмістом 25(OH)D (< 15 мкг/л)

мали ризик прогресування гонартрозу в 2 рази вище, ніж при вмісті вітаміну D ≥ 15 мкг/л. Високий рівень ПТГ у сироватці крові (≥ 73 нг/мл) не був пов'язаний зі значним звуженням суглобової щілини. Проте в учасників дослідження, які мали як низький вміст вітаміну D, так й високі показники ПТГ, ризик прогресування остеоартрозу був підвищений у 3 рази.

Прогресування змін в суглобовому хрящі при остеоартрозі на медіальних виростках колінного суглоба і порушення в менісках були виявлені у пацієнтів в умовах дефіциту 25(OH)D (< 10 нг/мл), яких спостерігали протягом одного року [52]. У разі проведення ультразвукового дослідження колінних суглобів у 80 пацієнтів з гонартрозом та урахуванням рівнів вітаміну D у сироватці крові (< 10 нг/мл, в інтервалі 10,1–20 нг/мл, > 20 нг/мл) було встановлено, що дефіцит вітаміну D супроводжується зниженням товщини суглобового хряща [53].

Поряд із наведеними в літературі даними про роль вітаміну D у розвитку остеоартрозу, є дослідження, в яких не доведено, що дефіцит вітаміну D впливає на рентгенологічні прояви та клінічні показники, функцію кінцівки, прогресування захворювання в чоловіків і жінок з гонартрозом [45, 54, 55]. Можливо, існують різні фактори, що не було враховано, які призводять до розбіжності даних досліджень. Одним із них може бути стать пацієнта. В умовах гонартрозу в синовіальній рідині в чоловіків і жінок були виявлені різні рівні $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що може відобразитися на результатах оцінки клінічних проявів дії вітаміну D [19].

Результати лікування пацієнтів з остеоартрозом у разі включення в схеми лікування вітаміну D в умовах дефіциту або недостатності

Одним із напрямків досліджень є вивчення впливу корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів з остеоартрозом з подальшою оцінкою ураженого суглоба і якості життя, проте подібні дослідження є поодинокими.

В Ірані в 2015 р. проведено обстеження 67 пацієнтів ($50,0 \pm 6,6$ року), які страждали від гонартрозу (з болем в колінному суглобі протягом як мінімум одного місяця) і низького рівня 25(OH)D (< 20 нг/мл). Пацієнти отримували протягом двох місяців щотижня перорально по 50 000 МО холекальциферолу [56]. До кінця дослідження виявлено, що зміст 25(OH)D у сироватці крові було підвищено, сила чотириголового м'яза значно зросла, а біль у колінному суглобі зменшився.

У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Індії, в яке увійшли 107 осіб з гонартрозом і недостатністю 25(OH)D (≤ 50 нмоль/л), через один рік тільки в групі, що отримувала перорально вітамін D (гранули холекальциферолу, 60 000 МО на добу протягом 10 діб, потім 60 000 МО один раз на місяць протягом 12 місяців), дослідники виявили невелике зниження болю в колінних суглобах (за WOMAC і ВАШ), а також поліпшення функції (за шкалою WOMAC) [33].

У 2017 році [57] було проаналізовано чотири клінічних випробування, в які було включено пацієн-

тів з гонартрозом з достатнім або недостатнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові на початку дослідження. Із них 570 пацієнтів отримували вітамін D, а 560 були в групі плацебо. Результати показали, що прийом добавки вітаміну D призводить до зниження проявів болю в суглобах, однак не виявлено підвищення об'єму суглобового хряща в ділянці великогомілкової кістки або ширини суглобової щілини.

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження було проведено в Австралії. Пацієнти з гонартрозом і низьким рівнем 25(OH)D (12,5–60 нмоль/л) протягом 2 років отримували щомісячно перорально 50 000 МО вітаміну D [58]. Група пацієнтів, що отримувала плацебо, служила контролем. Рівень 25(OH)D підвищувався в групі пацієнтів з дефіцитом вітаміну D (40,6 нмоль/л) більше, ніж в групі плацебо (6,7 нмоль/л) ($P < 0,001$) протягом 2 років, але за показниками об'єму суглобового хряща в ділянці великогомілкової кістки (за даними магнітно-резонансної томографії), оцінки болю (за опитувальником WOMAC) не було виявлено суттєвих відмінностей в групах. Дані, отримані авторами, не підтримують використання добавок вітаміну D для запобігання втраті суглобового хряща в ділянці проксимального відділу великогомілкової кістки або зниження болю в колінних суглобах у пацієнтів з гонартрозом.

Аналогічні результати отримані й після проведення дворічного рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого клінічного дослідження, що включало 146 учасників із симптоматичним гонартрозом, середній вік яких був $62,4 \pm 8,5$ року [54]. Основна група отримувала щодня 2000 МО вітаміну D з подальшим коректуванням дози до цільового рівня 25(OH)D (між 36–100 нг/мл) у сироватці крові. Не було досягнуто позитивного результату за показниками зниження болю в колінному суглобі та стану суглобового хряща.

В іншому подвійному засліпленому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (VIDEO study), яке тривало 3 роки, пацієнти з остеоартрозом і дефіцитом 25(OH)D ($20,7 \pm 8,9$ мкг/л) отримували 800 МО холекальциферолу. Добавка вітаміну D призводила у 80 % хворих до підвищення рівня 25(OH)D на 10 мкг/л за рік порівняно з плацебо, проте не виявлено уповільнення звуження суглобової щілини, зменшення болю або підвищення функціональних показників [59]. Можливо, доза кальциферолу (800 МО) була низькою.

У зв'язку з тим, що на остеоартроз хворіють в основному особи літнього та старечого віку, які часто мають неспецифічні скелетно-м'язові болі, важливо, що вітамін D також може побічно впливати на стан суглобів завдяки його позитивному регуляторному впливу на м'язову та кісткову тканини [60, 61].

Для виявлення впливу дефіциту вітаміну D на якість життя було проведено дослідження вивчення одноразового введення високої дози вітаміну D (300 000 МО *per os* або парентерально [62]. Через 4 тижні в групах пацієнтів, які отримували вітамін D, відмічено

підвищення якості життя: загального стану здоров'я, зменшення болю, підвищення соціальної адаптації, функціональної мобільності, що були спочатку знижені в обстежених пацієнтів.

На основі аналізу даних літератури та власних досліджень, проведених в Україні, було показано, що високі дози вітаміну D переважно використовували для корекції станів гіповітамінозу і поліпшення загального функціонального стану пацієнтів [63].

У літературі наведено суперечливі дані щодо стану вітаміну D і проявів болю у хворих на остеоартроз. Відомо, що сенсibilізація периферичних і центральних шляхів ноцицептивних структур (тобто сенсibilізація болю) є важливим фактором клінічних симптомів гонартрозу. Встановлено, що низький рівень вітаміну D посилює сенсibilізацію болю, а також впливає на клінічну тяжкість гонартрозу [39]. Авторами виявлено, що афроамериканці з гонартрозом мають підвищений ризик більш тяжкого перебігу захворювання в умовах низького рівня вітаміну D, а також більший рівень сенсibilізації болю порівняно з представниками неіспанської популяції. Можливо, що неоднозначні дані, отримані дослідниками у визначенні болю в умовах низького рівня вітаміну D або ж у разі його корекції, пов'язані з різними рівнями сенсibilізації болю у представників різних популяцій.

Є дослідження, в яких проведена оцінка стану чотириголового м'яза в умовах дефіциту вітаміну D. Відомо, що цей м'яз є основним фактором стабільності колінного суглоба й забезпечує його амортизацію під час руху. Слабкість чотириголового м'яза виявлена у пацієнтів з гонартрозом, а підвищення м'язової сили зменшує ризик розвитку симптоматичного гонартрозу. У пацієнтів (середній вік — $68,6 \pm 6,2$ року) з клінічними симптомами гонартрозу в умовах дефіциту вітаміну 25(OH)D (≤ 50 нмоль/л) підвищений біль, знижена сила чотириголового м'яза, м'язова маса нижніх кінцівок, що відбивається на функції колінного суглоба, порушенні рухової функції [64]. Автори зробили висновок, що недостатність вітаміну D може несприятливо впливати на якість життя. Слабкість чотириголового м'яза в умовах дефіциту вітаміну D представлена і в інших дослідженнях [65].

Таким чином, у більшості клінічних досліджень доведено зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і вираженістю порушень при остеоартрозі, проте є дослідження, в яких цей зв'язок не встановлено. Можливі розбіжності в проведенні асоціативних зв'язків між остеоартрозом та дефіцитом вітаміну D можуть бути пов'язані з оцінкою стану пацієнтів на різних стадіях розвитку захворювання. Безумовно, дослідження дефіциту 25(OH)D, що проводяться на початковому етапі розвитку артрозу, з урахуванням різних факторів ризику, присутніх у пацієнтів, могли б бути більш інформативними. Дослідження, в яких вітамін D вводили в схему лікування пацієнтів з гіповітамінозом та з остеоартрозом, поодинокі й суперечливі. В основному в схемах лікування використовували препарат холекальциферол. Однак відомо, що для перетворення холекальциферолу в активні метаболіти необхідний

ряд ферментативних перетворень у печінці та нирках. Порушення функції цих органів, зокрема, активності 1,25-гідроксилази, не були досліджені, що обмежує трактування результатів щодо доцільності застосування вітаміну D у лікуванні остеоартрозу. Постає ціла низка питань, які формують напрямки для подальшого наукового дослідження: чи буде лікування добавками вітаміну D позитивно впливати на розвиток і прогресування артрозу? Коли необхідно починати лікування? Дози вітаміну D і тривалість лікування? Актуальним науковим напрямком досліджень щодо артрозу також є з'ясування порушення регуляторних механізмів гомеостазу суглобового хряща, що призводять до розвитку патології, й оцінка механізму впливу вітаміну D.

Суглобовий хрящ є мішенню вітаміну D. В експериментальних дослідженнях виявлено, що у разі артрозу гіповітаміноз призводить до підвищеної експресії хондроцитами VDR, у таких ділянках порушується біосинтез TGF- β 1, колагену, протеогліканів, має місце підвищення матриксних металопротеїназ, що супроводжується ерозією суглобового хряща. Використання вітаміну D має анаболічний ефект.

Важливим напрямком досліджень є визначення поліморфізму VDR. На цій основі можливо проводити генотипування для профілактично-лікувальних засобів. Нові знання про особливості анаболічної та катаболічної активності суглобового хряща, процесах, що керують його метаболізмом, дослідження ролі поліморфізму VDR у різних популяціях будуть сприяти визначенню хворих, що входять у групу ризику, а також створенню таргетних медикаментозних препаратів, здатних уповільнити розвиток остеоартрозу або припинити прогресуюче руйнування суглобового хряща.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Korzh NA, Dedukh NV, Zupanets IA. Osteoartroz: konservativnaya terapiya. Monografiya [Osteoporosis: conservative therapy. Monograph]. Harkov: Zolotyie stranitsy; 2007. 424 p. (In Ukrainian).
2. Korzh NA, Yakovenchuk NN, Deduh NV. Osteoporosis and osteoarthritis: pathogenetically interrelated diseases? (literature review). Orthopaedics, traumatology and prosthetics. 2013;(4):102-110. doi: 10.15674/0030-598720134102-110. (In Ukrainian).
3. Hansen AK, Figenschau Y, Zubiaurre-Martinez I. Co-expression of 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor in human articular chondrocytes. BMC Musculoskelet Disord. 2017 Nov 6;18(1):432. doi: 10.1186/s12891-017-1791-y.
4. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for theregulation of gene expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3. Rheum Dis Clin North Am. 2012 Feb;38(1):13-27. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.004.
5. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D

and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27. PMID: 24002961.

6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, 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.

7. Francis R, Aspray T, Fraser W, et al. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. Bath: The National Osteoporosis Society; 2013. 28 p.

8. Pasquali M, Tartaglione L, Rotondi S, et al. S. Calcitriol/calcifediol ratio: An indicator of vitamin D hydroxylation efficiency? *BBA Clin.* 2015 Mar 14;3:251-6. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.03.004.

9. Povoroznyuk V, Pludowski P Defitsyt i nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiya, diahnozyka, profilaktyka ta likuvannya [Vitamin D deficiency and deficiency: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]. Kyiv: Publisher Zaslavsky OYu; 2014. 262 p. (In Ukrainian).

10. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239.

11. Mabey T, Honsawek S. Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives. *International Journal of Endocrinology.* 2015;2015:Article ID 383918. doi: 10.1155/2015/383918.

12. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev.* 2010;32:267-283. doi: 10.1007/BF03391602.

13. Povoroznyuk VV, Balatska NI, Muts VY, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population. *Standardy medyczne. Pediatria.* 2012;5(9):584-589. (In Ukrainian).

14. Loeser RF. Articular cartilage nuclear receptors: an emerging target for treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009 Jul;17(7):829-31. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.025.

15. Pasquel-Garrido C, Angeline ME, Ma R, et al. Low levels of vitamin D effect the articular cartilage in a rat model. *HSS J.* 2016 Jul;12(2):150-7. doi: 10.1007/s11420-016-9492-x.

16. Li S, Niu G, Wu Y, et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF-1 in ovariectomized rats. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Feb;24(2):345-53. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.013.

17. Oestergaard S, Chouinard L, Doyle N, et al. The utility of measuring C-terminal telopeptides of collagen type II (CTX-II) in serum and synovial fluid samples for estimation of articular cartilage status in experimental models of destructive joint diseases. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Jul;14(7):670-9. doi: 10.1016/j.joca.2006.01.004.

18. Boyan BD, Hyzy SL, Pan Q, et al. 24R,25-dihydroxyvitamin D3 protects against articular Cartilage Damage following Anterior Cruciate Ligament Transection in Male Rats. *PLoS One.* 2016 Aug 30;11(8):e0161782. doi: 10.1371/journal.pone.0161782.

19. Pan Q, O'Connor MI, Coutts RD, et al. Characterization of osteoarthritic human knees indicates potential sex differences. *Biol Sex Differ.* 2016 Jun 2;7:27. doi: 10.1186/s13293-016-0080-z.

20. Tok O, Yilmaz TE, Güzel E, et al. Effect of Systemic D Vitamin Supplementation on The Treatment of Full Thickness Articular Cartilage Defects. In: The 16th European Microscopy Congress, Lyon, France. Available from: <http://emc-proceedings.com/abstract/effect-of-systemic-d-vitamin-supplementation-on-the-treatment-of-full-thickness-articular-cartilage-defects/>. Accessed: August 23, 2017

21. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. *J Clin Invest.* 2006 Dec;116(12):3150-9. doi: 10.1172/JCI29463.

22. Chen D, Li Y, Dai X, Zhou X, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 activates MMP13 gene expression in chondrocytes through p38 MARK pathway. *Int J Biol Sci.* 2013 Jul 5;9(6):649-55. doi: 10.7150/ijbs.6726.

23. Garfinkel RJ, Dilisio MF, Agrawal DK. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017 Jun 20;5(6):2325967117711376. doi: 10.1177/2325967117711376.

24. Rodriguez WJ, Gromelski J. Vitamin D status and spine surgery outcomes. *ISRN Orthop.* 2013;2013:471695. doi: 10.1155/2013/471695.

25. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Identification of the vitamin D receptor in osteoblasts and chondrocytes but not osteoclasts in mouse bone. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):685-92. doi: 10.1002/jbmr.2081.

26. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes *in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001 Jul;9(5):423-31. DOI: 10.1053/joca.2000.0408.

27. Orfanidou T, Malizos KN, Varitimidis S, Tsezou A. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) and extracellular inorganic phosphate activatemitogen-activated protein kinase pathway through fibroblast growth factor 23 contributing to hypertrophy and mineralization in osteoarthritic chondrocytes. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012 Mar;237(3):241-53. doi: 10.1258/ebm.2011.011301.

28. Muraki S, Dennison E, Jameson K, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Nov;19(11):1301-6. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.017.

29. Zhu ZH, Jin XZ, Zhang W, et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jun;53(6):998-1008. doi:10.1093/rheumatology/ket418.

30. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Vitamin D receptor TaqI, BsmI and ApaI polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2009 Mar;76(2):156-61. doi: 10.1016/j.jb-spine.2008.06.011.

31. Liu H, He S, Li L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of osteoarthritis: A meta-analysis.

Exp Biol Med (Maywood). 2014 May;239(5):559-67. doi: 10.1177/1535370213514920.

32. Bayram B, Sayin BE, Türkoğlu Z, et al. An Investigation Into the Relationship Between TaqI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and the Development of Osteoarthritis. *Arch Rheumatol*. 2011;26(4):303-307 doi: 10.5606/tjr.2011.048.

33. Sanghi D, Srivastava RN, Agarwal S. Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the clinico-radiological response to vitamin d supplementation in knee osteoarthritis. *Mol Cytogenet*. 2014;7(Suppl 1):P13. doi: 10.1186/1755-8166-7-S1-P13.

34. Goula T, Kouskoukis A, Drosos G, et al. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country. *J Orthop Traumatol*. 2015;16(1):35-39. doi: 10.1007/s10195-014-0322-y.

35. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):511-4. doi: 10.1002/art.27241.

36. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):129-136. doi: 10.1002/art.22292.

37. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2011;35(11):1627-1631. doi: 10.1007/s00264-010-1186-2.

38. Jansen JA, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013 Nov;95(8):569-72. doi: 10.1308/003588413X13781990150374.

39. Glover T, Goodin B, King C, et al. A cross-sectional examination of vitamin D, obesity, and measures of pain and function in middle-aged and older adults with knee osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2015;31(12):1060-1067. doi: 10.1097/AJP.0000000000000210.

40. Konstari S, Kaila-Kangas L, Jaaskelainen T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns. *Rheumatology*. 2014;53(10):1778-1782. doi: 10.1093/rheumatology/keu178.

41. Konstari S, Paananen M, Helifvaara M, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with the incidence of knee and hip osteoarthritis: a 22-year follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(2):124-131. doi: 10.3109/03009742.2011.617314.

42. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol*. 2009 Aug;15(5):230-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b08f20.

43. Breijawi N, Eckardt A, Pitton MB, et al. Bone mineral density and vitamin d status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Eur Surg Res*. 2009;42(1):1-10. doi: 10.1159/000166164.

44. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the asmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1381-1389. doi: 10.1002/art.24486.

45. Al-Jarallah K F, Shehab D, Al-Awadhi A, Nahar I, Haider MZ, Moussa MA. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? *Med Princ Pract*. 2012;21(1):74-8. doi: 10.1159/000330025.

46. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):697-703. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202831.

47. Baraki R, Weiler H, Payette H, Gray-Donald K. Vitamin D Status in Healthy Free-Living Elderly Men and Women Living in Québec, Canada. *J Am Coll Nutr*. 2010 Feb;29(1):25-30. doi: 10.1080/07315724.2010.10719813.

48. Veronese N, Maggi S, Noale M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis in older people: the Progetto Veneto Anziani study. *Rejuvenation Res*. 2015 Dec;18(6):543-53. doi: 10.1089/rej.2015.1671.

49. Povoroznyuk VV, Balatska NI, Kuziv OE. Influence of vitamin D deficiency on clinical course of osteoarthritis of large joints. *Problemy osteologii'*. 2015;18(2):44. (In Ukrainian).

50. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, et al. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1323-34. doi: 10.1093/rheumatology/ket132.

51. Zhang FF, Driban JB, Lo GH, et al. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis. *J Nutr*. 2014 Dec;144(12):2002-8. doi: 10.3945/jn.114.193227.

52. Bassiouni H, Aly H, Zaky K, et al. Probing the relation between vitamin D deficiency and progression of medial femoro-tibial osteoarthritis of the knee. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):65-71. doi: 10.2174/157339711266616040124532.

53. Malas FU, Kara M, Aktekin L, Ersoaz M, Oazcuakar L. Does vitamin D affect femoral cartilage thickness? An ultrasonographic study. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1331-4. doi: 10.1007/s10067-013-2432-y.

54. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Jan 9;309(2):155-62. doi: 10.1001/jama.2012.164487.

55. Başkan BM, Yurdakul FG, Aydın E, Sivas F, Bodur H. Effect of Vitamin D levels on radiographic knee osteoarthritis and functional status. *Turk J Phys Med Rehab*. 2018;64(1):1-7 doi: 10.5606/tftrd.2018.986.

56. Heidari B, Javadian Y, Babaei M, Yousef-Ghahari B. Restorative effect of vitamin D deficiency on knee pain and quadriceps muscle strength in knee osteoarthritis. *Acta Med Iran*. 2015;53(8):466-470. PMID:26545990.

57. Diao N, Yang B, Yu F. Effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin. Bio-*

chem. 2017;50(18):1312-1316. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.001.

58. Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al. Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(10):1005-13. doi: 10.1001/jama.2016.1961.

59. Arden NK, Cro S, Sheard S, et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(11):1858-1866. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.020.

60. Dzerovych NI. Skeletal muscular tissue and vitamin d levels in women of various ages. *Problemy osteologii*. 2015;18(3):28-32. (In Ukrainian).

61. Povoroznyuk VV, Dzerovich NI. The role of vitamin D and therapeutic exercises in correction of sarcopenia]. *Bol', sustavy, pozvonochnik*. 2017;7(3):109-115. doi: 10.22141/2224-1507.7.3.2017.116865. (In Ukrainian).

62. Sakalli H, SakArslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly:a

prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2279-2283. doi: 10.1007/s00296-011-1943-6.

63. Povoroznyuk VV, Balatska N, Grygorieva NV. Correction of Vitamin D Deficiency with High Doses of Cholecalciferol. *Bol', sustavy, pozvonochnik*. 2016;(23):32-41. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85004. (In Ukrainian).

64. Levinger P, Begg R, Sanders KM, et al. The effect of vitamin D status on pain, lower limb strength and knee function during balance recovery in people with knee osteoarthritis: an exploratory study. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):83. doi: 10.1007/s11657-017-0378-4.

65. Barker T, Henriksen VT, Rogers VE, et al. Vitamin D deficiency associates with γ -tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis. *Redox Biol*. 2014;2:466-474. doi: 10.1016/j.redox.2014.01.024.

Отримано 06.02.2018 ■

Поворознюк В.В.¹, Дедух Н.В.¹, Яковенчук Н.М.²

¹ГУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ, Україна

²КУ «Сумська обласна клінічна лікарня», г. Суми, Україна

Вітамін D і остеоартроз

Резюме. Вниманіе дослідників і клініцистів зосереджено на вітаміні D. Це стероїдний гормон з плуріпотентним механізмом дії, мішенями якого наряду з іншими органами і тканинами є суглобовий хрящ і кісткова тканина. **Цель огляда:** проаналізувати і обобщити дані про вплив вітаміну D на суглобовий хрящ і оцінити його роль у розвитку остеоартрозу і можливість корекції структурних і функціональних порушень суглобів. В огляді представлені загальні дані про вітаміні D і проаналізовані фактори ризику дефіциту вітаміну в організмі, а також представлена інформація про розвиток на цьому фоні різної патології. Обобщені дані досліджень про вплив вітаміну D на суглобовий хрящ в нормі і при експериментально індукційованому артрозі. Проведен

аналіз даних про поліморфізм генів — рецепторів вітаміну D і їх зв'язи з розвитком остеоартрозу. Представлені дані про взаємозв'язок клініко-рентгенологічних показників у пацієнтів з артрозом і дефіцитом вітаміну D. Оцінені дані літератури про результати лікування пацієнтів з остеоартрозом при додаванні в схему лікування вітаміну D в умовах дефіциту або недостаточності. На основі аналізу даних літератури позначені актуальні наукові напрями досліджень в області вивчення механізмів впливу вітаміну D на гомеостаз суглобового хряща в нормі і при остеоартрозі.

Ключові слова: остеоартроз; дефіцит і недостаточність вітаміну D; експериментальні і клінічні дослідження

V.V. Povoroznyuk¹, N.V. Dedukh¹, N.M. Yakovenchuk²

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Municipal Institution "Sumy Regional Clinical Hospital", Sumy, Ukraine

Vitamin D and osteoarthritis

Abstract. The attention of researchers and clinicians is drawn to vitamin D. It is a steroid hormone with a pluripotent mechanism of action, the targets of which, along with other organs and tissues, are articular cartilage and bone tissue. The aim of the review is to analyze and summarize the data about vitamin D effect on joint cartilage, to evaluate its role in the development of osteoarthritis and the possibility of correcting structural and functional disorders of the joints. The review provides general information about vitamin D, analyzes the risk factors for vitamin D deficiency in the body, as well as provides information on the development of various pathologies against this background. The data of studies on the effect of vitamin D on normal articular cartilage and experimentally induced arthritis are summarized. The analy-

sis of data on the polymorphism of vitamin D receptor genes and their correlation with the development of osteoarthritis is carried out. Data on the relationship between clinical and X-ray indices in patients with osteoarthritis and vitamin D deficiency are presented. The literature data are evaluated on the results of treatment of patients with osteoarthritis when vitamin D is included into the treatment regimens under the conditions of deficiency or insufficiency. Based on the literature data analysis, the current scientific research trends in the field of studying the mechanisms of vitamin D effect on normal articular cartilage homeostasis and with osteoarthritis are indicated.

Keywords: osteoarthritis; vitamin D deficiency and insufficiency; experimental and clinical studies