

## КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ВЕРОЯТНЫМ И ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

ТАЛАКО Т.М., СОРОКА Н.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 59-67.

## CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH SUSPECTED AND VERIFIED ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

TALAKO T.M., SOROKA N.F.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):59-67.

### Резюме.

Цель исследования – изучить влияние дополнительного приема холекальциферола на содержание общего витамина D и уровень антифосфолипидных антител (АФЛА) в крови у АФЛА-позитивных пациентов с вероятным и верифицированным антифосфолипидным синдромом (АФС) с исходным гиповитаминозом D.

Материал и методы. Проведено обследование и динамическое наблюдение за 30 пациентами с верифицированным АФС и 11 пациентами с вероятным АФС с исходным гиповитаминозом D. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группу исследования (n=28) были включены 20 пациентов с верифицированным АФС и 8 пациентов с вероятным АФС, которым дополнительно перорально назначали витамин D3. Группа сравнения (n=13) были представлена 10 пациентами с верифицированным АФС и 3 пациентами с вероятным АФС, у которых был выявлен гиповитаминоз D и лечение холекальциферолом не назначалось. Уровень антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину I (анти- $\beta_2$ -ГП I) в крови определяли иммуноферментным методом, наличие волчаночного антикоагулянта – в коагуляционных тестах, содержание общего витамина D (25(OH)D) – хемилюминесцентным методом.

Результаты. Выявлено, что назначение холекальциферола в дозе 500-1500 МЕ/сутки в течение 4,0 (3,0-6,5) месяцев приводит к значимому росту среднего уровня общего витамина D (25(OH)D) в крови: до лечения – 15,00 (12,30-17,88) нг/мл, после лечения – 28,60 (23,38-35,79) ( $Z=4,49$ ;  $p=0,001$ ) и увеличению доли лиц с содержанием 25(OH)D  $\geq 20$  нг/мл ( $\chi^2_{McN}=15,43$ ;  $p=0,001$ ). После проведения лечения холекальциферолом наблюдалось значимое снижение уровня анти- $\beta_2$ -ГП I антител класса IgG ( $Z=2,41$ ;  $p=0,016$ ). У пациентов группы сравнения значимой динамики уровня 25(OH)D в крови и содержания АФЛА в начале и в конце периода наблюдения отмечено не было. Заключение. Дополнительное назначение холекальциферола приводит к росту содержания 25(OH)D в крови и снижению уровня анти- $\beta_2$ -ГП I антител класса IgG и является патогенетически обоснованным у АФЛА-позитивных пациентов.

*Ключевые слова:* холекальциферол, антифосфолипидный синдром, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I, витамин D.

### Abstract.

Objectives. To study the effect of vitamin D supplementation on the content of total vitamin D and the level of antiphospholipid antibodies (APLA) in the blood of APLA-positive patients with probable and verified antiphospholipid syndrome (APS) with initial hypovitaminosis D.

Material and methods. 58 patients with APS were examined. Patients with diagnosed vitamin D hypovitaminosis were selected for further observation and investigation of the effect of cholecalciferol on the level of APLA: 21 patients with verified APS and 9 patients with probable APS. The blood levels of antibodies to cardiolipin and  $\beta_2$ -glycoprotein I (anti-

$\beta_2$ -GP I) were determined by ELISA test, the content of total vitamin D (25(OH)D) – by chemiluminescence method. Results. It was found that the addition of cholecalciferol at a dose of 500-1500 IU/day during 6 months leads to a significant increase in the mean level of 25(OH)D in the blood: before treatment – 15,27 (12,56-17,45) ng/ml, after treatment – 28,60 (22,46-36,10) ng/ml ( $Z=4,66$ ,  $p=0,001$ ) and an increase in the proportion of patients with the level of 25(OH)D  $\geq 20$  ng/ml ( $\chi^2_{McN}=16,41$ ,  $p=0,001$ ). After vitamin D supplementation a significant reduction in the level of anti- $\beta_2$ -GP I antibodies of IgG class was revealed ( $Z=2,39$ ;  $p=0,017$ ).

Conclusions. The administration of cholecalciferol in addition to the traditional treatment of APS leads to an increase in the level of 25(OH)D in the blood and a decrease in the level of anti- $\beta_2$ -GP I antibodies of IgG class and is pathogenetically justified in APLA-positive patients.

*Key words: cholecalciferol, antiphospholipid syndrome, antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I, vitamin D.*

За последние три десятилетия значительно возросли научные знания о роли витамина D в организме человека. Его эффекты выходят далеко за рамки регуляции гомеостаза кальция, поддержания состояния костной ткани и включают антипролиферативный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антидепрессивный, гипотензивный, антидиабетический, липолитический, анаболический и другие эффекты [1].

Активная форма витамина D – кальцитриол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) связывается с рецепторами на клетках многих тканей, включая иммунную систему, что позволяет ему регулировать транскрипцию до 500 чувствительных генов [2]. Согласно литературным данным, витамин D является ключевым модулятором иммунного ответа и воспаления. Он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, активирует макрофаги и дендритные клетки, воздействует на В- и Т-лимфоциты [3]. Эффекты холекальциферола различаются между различными субпопуляциями CD4+ Т-клеток-хелперов [4]. В целом, витамин D ингибирует провоспалительные функции Т-клеток-хелперов, одновременно стимулируя активность Т-клеток-регуляторов [5]. В свою очередь, дисфункция регуляторных Т-клеток может представлять собой один из механизмов развития и поддержания состояния аутоагрессии у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) [6]. Дефицит витамина D у таких пациентов может усиливать механизмы потери толерантности.

К настоящему моменту в литературе имеется не так много исследований, посвященных дополнительному приему витамина D при аутоиммунных заболеваниях. Контролируемые испытания с использованием холекальциферола (витамина D3) для лечения сахарного диабета 1 и 2 типа, рассеянного склероза, раннего ревматоидного артрита и системной красной волчанки

(СКВ) показали противоречивые результаты. В 2013 году был опубликован анализ 219 исследований по применению витамина D в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний. Ученые пришли к выводу, что он, по-видимому, обладает эффектом по профилактике аутоиммунных заболеваний, но в этой области все еще недостаточно рандомизированных контролируемых клинических исследований [7].

Обеспеченность витамином D пациентов с АФС играет важную роль, оказывая влияние на иммунно-опосредованный тромбоз. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D участвует в поддержании баланса в работе системы гемостаза [8]. Низкие уровни общего витамина D у пациентов с АФС ассоциированы с наличием тромбозов в анамнезе, а также легочных, офтальмологических, кожных и неврологических проявлений АФС [9]. В исследовании Agmon-Levin N. и др. [9] показано, что кальцитриол тормозит экспрессию моноцитами тканевого фактора, индуцированную антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину I, что является одним из возможных механизмов развития тромбоза, опосредованного действием антифосфолипидных антител (АФЛА) при АФС. Это свидетельствует о наличии антитромботических свойств у витамина D.

Уровень общего витамина D (25(OH)D) в крови 30 нг/мл и выше не только обеспечивает максимальное воздействие витамина D на метаболизм кальция, костей и мышц. Он может способствовать проявлению дополнительных положительных эффектов витамина D для здоровья человека, выражающихся в снижении риска развития определенных видов рака, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета типа 2, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний [10].

В настоящее время лечение АФС направле-

но на профилактику тромбообразования и лечение последствий тромбозов. Не разработаны методы, позволяющие снизить уровни циркулирующих в крови пациентов АФЛА. Учитывая то, что многие пациенты с АФС (вероятным и верифицированным) имеют дефицит витамина D, исследование влияния витамина D3 на содержание АФЛА у таких пациентов с исходным гиповитаминозом D обладает высоким уровнем новизны, имеет высокую практическую и научную ценности.

Цель исследования – изучить влияние дополнительного приема холекальциферола на содержание общего витамина D и уровень антител в крови у АФЛА-позитивных пациентов с вероятным и верифицированным АФС с исходным гиповитаминозом D.

### Материал и методы

Исследование проводилось в период 2012-2016 гг. на базе УЗ «9 городская клиническая больница» и УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» г. Минска. Обследовано 79 пациентов с верифицированным АФС (согласно пересмотренным диагностическим критериям, Сидней, 2006) и 37 пациентов с вероятным АФС (наличие клинических проявлений АФС, не включенных в диагностические критерии заболевания, и присутствие АФЛА в крови). Достаточный уровень общего витамина D (содержание 25(ОН)D в крови  $\geq 30$  нг/мл) был выявлен у 17 пациентов (21,5%) с верифицированным АФС и у 5 пациентов (13,5%) с вероятным АФС, которые не вошли в дальнейшее наблюдение. Наступление беременности в процессе наблюдения у 37 пациенток, наличие острого нарушения мозгового кровообращения на начало исследования у 1 пациента или отсутствие результатов контрольного обследования послужило причиной для исключения указанных пациентов из исследования. Таким образом, нами было проведено обследование и динамическое наблюдение за 30 пациентами с верифицированным АФС и 11 пациентами с вероятным АФС с исходным гиповитаминозом D. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группу исследования (n=28) вошли 20 пациентов с верифицированным АФС и 8 пациентов с вероятным АФС, которым дополнительно перорально назначался витамин D3. При наличии дефицита витамина D у пациентов (25(ОН)D < 20 нг/мл) доза холекальциферола составляла 1000-1500 МЕ/сутки, при наличии не-

достаточности (25(ОН)D от 20,0 до 29,9 нг/мл) – 500 МЕ/сутки. Группа сравнения (n=13) были представлена 10 пациентами с верифицированным АФС и 3 пациентами с вероятным АФС, лечение холекальциферолом которым не назначалось. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Средняя длительность наблюдения пациентов группы исследования составила 4,0 (3,0-6,5) месяцев, группы сравнения – 6,0 (4,1-7,0) месяцев. В группе исследования было 25 женщин (89,3%), в группе сравнения – 11 женщин (84,6%). Средний возраст пациентов группы исследования составил 34,5 (28,5-44,0) лет, группы сравнения – 28,0 (25,0-47,0). Группы были сопоставимы по половому составу (p=0,645), возрасту пациентов (p=0,370) и длительности наблюдения (p=0,069). Объективный осмотр пациентов, определение содержания АФЛА, количества тромбоцитов и уровня 25(ОН)D в периферической крови проводили на начало исследования и после окончания курса лечения витамином D3 (группа исследования) или периода наблюдения (группа сравнения).

Пациенты с верифицированным АФС и наличием акушерских осложнений в анамнезе и пациенты с вероятным АФС получали лечение антиагрегантами (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – 75 мг/сутки), пациенты с верифицированным АФС и тромбозами в анамнезе – антагонистами витамина K – (варфарин в дозе, обеспечивающей поддержание международного нормализованного отношения в рекомендуемых пределах) или новыми пероральными антикоагулянтами – прямой ингибитор фактора Ха (ривароксабан – 20 мг/сутки). Пациенты с наличием клинических проявлений АФС и высоких цифр АФЛА дополнительно получали гидроксихлорохин – 200 мг/сутки, который был назначен не менее, чем за 6 месяцев до начала исследования. Его доза была стабильной в течение не менее 2 месяцев до начала исследования и оставалась без изменений на протяжении всего периода исследования.

В случае наличия сопутствующей СКВ (у 6 пациентов группы исследования и у 3 – группы сравнения) пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС) – метилпреднизолон в дозе 4-6 мг/сутки. Такая доза ГКС является низкой и не оказывает значимого воздействия на катаболизм витамина D [11].

Общий анализ крови выполняли на авто-

матическом гематологическом анализаторе «Cell Dyn 3700» (Abbott Co., США). Уровень антител к кардиолипину (анти-КЛ) и к  $\beta_2$ -гликопротеину I (анти- $\beta_2$ -ГП I) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия). Верхняя граница референтного диапазона лабораторного набора для определения уровня анти-КЛ антител составляла 12 Ед/мл, для анти- $\beta_2$ -ГП I антител – 20 Ед/мл. Наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) определяли согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам, 2009). Содержание 25(ОН)D в крови определяли хемилюминесцентным методом.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Statistica for Windows 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы и значениями 25-75 квартилей. Различия между двумя независимыми группами по количественному признаку определяли с помощью U-теста Манна-Уитни, по качественному признаку – критерия  $\chi^2$ . Различия между двумя зависимыми группами по количественному признаку определяли с помощью Z критерия Вилкоксона, по качественному признаку – с использованием критерия  $\chi^2$  по МакНемару. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группе исследования недостаточность витамина D до начала лечения (уровень 25(ОН)D – 20,0-29,9 нг/мл) была выявлена у 5 пациентов (17,9%), у оставшихся 23 пациентов (82,1%) – дефицит витамина D (25(ОН)D < 20,0 нг/мл), причем у 4 из них – глубокий дефицит (25(ОН)D < 10,0 нг/мл). В группе сравнения недостаточность витамина D имела место у 5 пациентов (38,5%), у 8 пациентов (61,5%) – дефицит витамина D.

После проведения курса лечения холекальциферолом ни у одного из пациентов не было выявлено глубокого дефицита витамина D, дефицит сохранился у 4 пациентов (14,3%), недостаточность была отмечена у 12 пациентов (42,9%). В целом, после курса лечения холекальциферолом в группе исследования уровень общего витамина D в крови увеличился у 27 пациентов (96,4%): у 12 пациентов (42,9%) он достиг рекомендуемых значений (25(ОН)D  $\geq$  30,0 нг/мл), у 15 пациентов (53,6%) отмечен его рост, который, однако, не до-

стиг 30 нг/мл. У 1 пациента содержание общего витамина D в крови незначительно снизилось по сравнению с исходным уровнем.

В группе сравнения после окончания периода наблюдения у 8 пациентов (61,5%) был выявлен дефицит витамина D, из них у 1 пациента – глубокий дефицит, недостаточность – у 3 пациентов (23,1%), достаточный уровень 25(ОН)D в крови был отмечен у 2 пациентов (15,4%).

Содержание витамина D в крови пациентов, участвующих в исследовании, представлено на рисунках 1 и 2.

Исходный средний уровень 25(ОН)D в группах исследования и сравнения значимо не отличался и составил в группе исследования 15,0 (12,3-17,88) нг/мл, в группе сравнения – 16,08 (15,48-22,60) нг/мл ( $p=0,090$ ).

В группе исследования после лечения холекальциферолом средний уровень 25(ОН)D составил 28,60 (22,46-36,10) нг/мл, что статистически значимо отличалось от исходного ( $Z=4,49$ ;  $p=0,001$ ). В целом, после проведенного лечения значимо увеличилась доля лиц с уровнем 25(ОН)D  $\geq$  20 нг/мл ( $\chi^2_{McN}=15,43$ ;  $p=0,001$ ). В группе сравнения среднее содержание витамина D в крови в конце периода наблюдения значимо не отличалось от исходного и составило 18,85 (16,30-23,72) нг/мл ( $p=0,382$ ).

При объективном осмотре пациентов и анализе медицинской документации на начало исследования и после окончания лечения холекальциферолом или периода наблюдения клинические некритеериальные проявления АФС (поражения кожи, суставов, неврологические, гематологические и почечные проявления) значимо не изменялись в обеих группах.

Серологическая характеристика пациентов группы исследования до и после лечения витамином D3 и группы сравнения в начале и конце периода наблюдения представлена в таблицах 1 и 2. Наличие ВА значимо не изменялось у пациентов обеих групп.

Согласно таблице 1, после проведения лечения холекальциферолом у пациентов группы исследования наблюдалось значимое снижение уровня анти- $\beta_2$ -ГП I антител класса IgG. Уменьшение уровня антител к кардиолипину классов IgG и IgM,  $\beta_2$ -гликопротеину I класса IgM не было значимым. В соответствии с таблицей 2, у пациентов группы сравнения с гиповитаминозом D без назначения холекальциферола к концу периода наблюдения значимого изменения содержа-

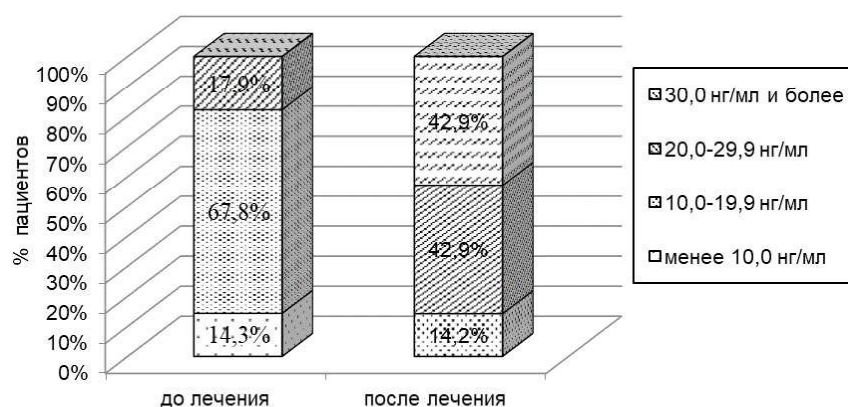


Рисунок 1 – Уровень витамина D у пациентов группы исследования до и после проведения лечения холекальциферолом.

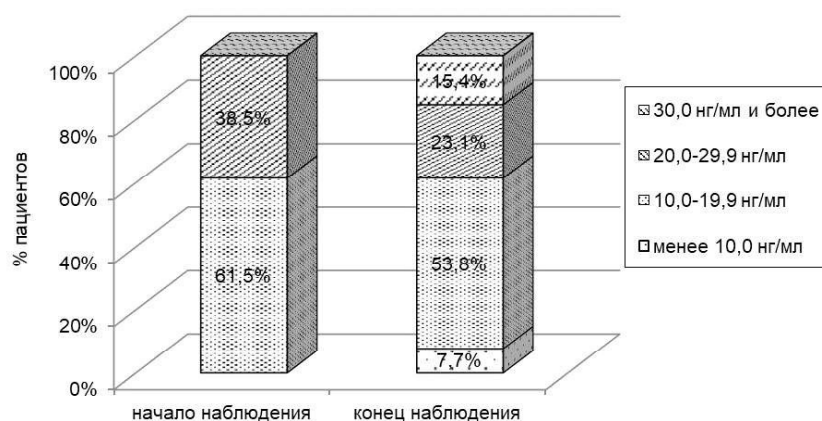


Рисунок 2 – Уровень витамина D у пациентов группы сравнения в начале и в конце периода наблюдения.

Таблица 1 – Серологическая характеристика пациентов группы исследования до и после проведения лечения холекальциферолом, Ме ( $Q_1$ - $Q_3$ )

| Признак                                | До лечения           | После лечения       | Статистическая значимость различий               |
|--|----------------------|---------------------|--|
| Анти-КЛ класс IgG, Ед/мл               | 12,37 (3,47-65,77)   | 9,77 (3,90-34,20)   | $Z=1,03$ ; $p=0,301$                             |
| Анти-КЛ класс IgM, Ед/мл               | 8,02 (4,45-80,04)    | 6,61 (4,80-19,86)   | $Z=1,40$ ; $p=0,163$                             |
| Анти- $\beta_2$ -ГП I класс IgG, Ед/мл | 25,47 (12,03-115,11) | 19,57 (8,71-54,75)  | <b><math>Z=2,41</math>; <math>p=0,016</math></b> |
| Анти- $\beta_2$ -ГП I класс IgM, Ед/мл | 37,66 (17,06-109,88) | 19,91 (12,31-67,30) | $Z=1,64$ ; $p=0,101$                             |

Таблица 2 – Серологическая характеристика пациентов группы сравнения в начале и в конце периода наблюдения, Ме ( $Q_1$ - $Q_3$ )

| Признак                                | До лечения          | После лечения        | Статистическая значимость различий |
|--|---------------------|----------------------|------------------------------------|
| Анти-КЛ класс IgG, Ед/мл               | 8,46 (2,25-34,70)   | 7,81 (2,26-38,79)    | $Z=0,51$ ; $p=0,612$               |
| Анти-КЛ класс IgM, Ед/мл               | 16,76 (5,31-43,80)  | 11,42 (6,09-45,27)   | $Z=0,01$ ; $p=1,000$               |
| Анти- $\beta_2$ -ГП I класс IgG, Ед/мл | 17,83 (6,39-99,14)  | 15,4 (6,39-100,2)    | $Z=0,08$ ; $p=0,937$               |
| Анти- $\beta_2$ -ГП I класс IgM, Ед/мл | 35,49 (10,50-81,00) | 56,63 (16,00-191,41) | $Z=1,65$ ; $p=0,100$               |

ния антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину I классов IgG и IgM отмечено не было.

Таким образом, у пациентов с верифици-

рованным и вероятным АФС с гиповитаминозом D добавление к традиционному лечению холекальциферола приводило к значимому снижению

уровня анти- $\beta_2$ -ГП I антител класса IgG. На основании представленных данных получен патент на способ снижения уровня иммуноглобулинов класса G к  $\beta_2$ -гликопротеину I у пациентов с АФС [13].

Часть пациентов с верифицированным АФС получала витамин D3 в течение более длительного периода времени. Динамика АФЛА у отдельных пациентов представлена на рисунках 3-5.

## Обсуждение

Несмотря на положительное влияние кальцитриола в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, системное его использование в лечении аутоиммунных заболеваний все еще находится на стадии исследований [14]. К настоящему моменту имеется не много исследований по применению витамина D в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний, большая часть из них посвящена СКВ, и результаты их противоречивы. В исследовании Karimzadeh

Н. и др. [15] у пациентов с СКВ с гиповитаминозом D, которые дополнительно получали витамин D3 (50000 Ед/неделю в течение 12 недель, затем – 50000 Ед/месяц в течение 3 месяцев), индекс активности заболевания SLEDAI значительно не отличался до и после приема витамина D3. А в работе Abou-Raya A. и др. [16] было показано, что пациенты с СКВ с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл, которые дополнительно к основному лечению принимали витамин D3 в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 12 месяцев, имели более низкую активность заболевания (SLEDAI), уровень антител к нативной ДНК, Sm-антигену и СОЭ и более высокое содержание C4 компонента комплемента. Также после курса лечения витамином D3 снижались концентрации провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1, 6, 18 и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли.

В литературе мы не встретили сообщений, посвященных результатам назначения витамина D в комплексном лечении пациентов с АФС,

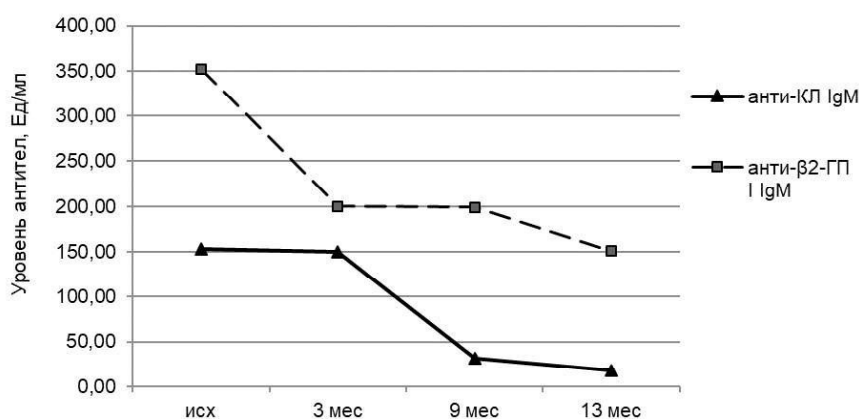


Рисунок 3 – Пациент 1. Динамика уровня анти-КЛ IgM и анти- $\beta_2$ -ГП I IgM антител в течение 13 месяцев приема витамина D3 в дозе 500 МЕ/сутки.

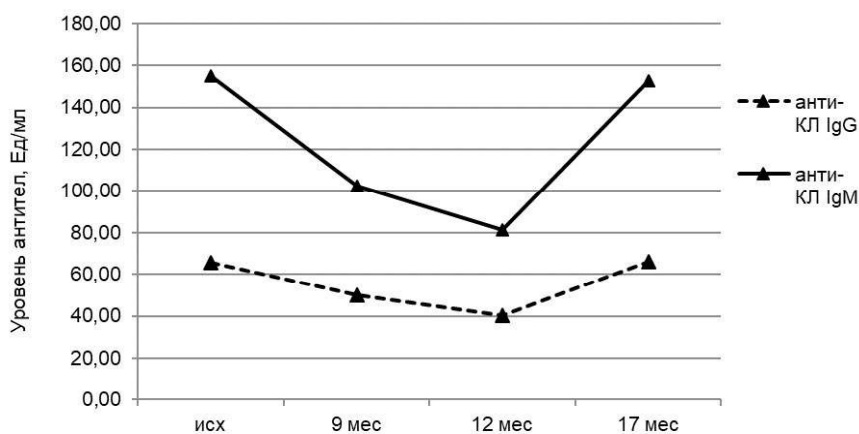


Рисунок 4 – Пациент 2. Динамика уровня анти-КЛ IgM и IgG антител в течение 17 месяцев приема витамина D3 в дозе 1500 МЕ/сутки.

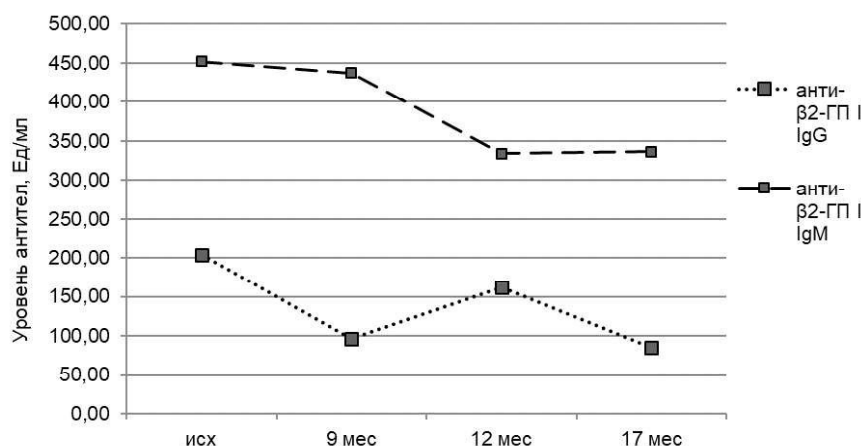


Рисунок 5 – Пациент 2. Динамика уровня анти-β₂-ГП I IgM и IgG антител (Ед/мл) в течение 17 месяцев приема витамина D₃ в дозе 1500 МЕ/сутки.

однако многие исследования указывают на необходимость коррекции статуса обеспеченности витамином D у АФЛА-позитивных пациентов. В нашем исследовании анализ динамики уровня АФЛА до и после приема пациентами холекальциферола выявил значимое снижение уровня анти-β₂-ГП I антител класса IgG и отсутствие значимых изменений содержания анти-КЛ антител класса IgG и IgM, анти-β₂-ГП I антител класса IgM и ВА. У части пациентов с верифицированным АФС прием холекальциферола в течение длительного периода (12-17 месяцев) приводил к выраженному снижению уровня анти-КЛ и анти-β₂-ГП I антител классов IgG и IgM.

Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние витамина D на содержание АФЛА проявляется как у пациентов с вероятным, так и с верифицированным АФС. Учитывая то, что многие АФЛА-позитивные пациенты имеют недостаточность или дефицит витамина D, наличие у него противотромботических и противовоспалительных свойств, коррекция гиповитаминоза D является патогенетически обоснованной. Назначение холекальциферола АФЛА-позитивным лицам с гиповитаминозом D будет способствовать не только нормализации уровня общего витамина D, но и снижению содержания АФЛА в крови пациентов.

## Заключение

1. Назначение холекальциферола дополнительно к традиционному лечению пациентам с верифицированным и вероятным АФС и исход-

ным гиповитаминозом D в дозе 500-1500 МЕ/сутки в течение 4,0 (3,0-6,5) месяцев приводит к значимому росту среднего уровня общего витамина D в крови ( $Z=4,49$ ;  $p=0,001$ ) и увеличению доли лиц с содержанием  $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$  нг/мл ( $\chi^2_{\text{McN}}=15,43$ ;  $p=0,001$ ).

2. Коррекция гиповитаминоза D у пациентов с вероятным и верифицированным антифосфолипидным синдромом патогенетически обоснована, в том числе в связи со значительным снижением уровня анти-β₂-ГП I антител класса IgG ( $Z=2,41$ ;  $p=0,016$ ).

## Литература

1. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний / Л. В. Егшатын [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 3. – С. 27–30.
2. Pike, J. W. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression / J. W. Pike, M. B. Meyer // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2014 Oct. – Vol. 144, pt. A. – P. 5–11.
3. Maruotti, N. Vitamin D and the immune system / N. Maruotti, F. P. Cantatore // J. Rheumatol. – 2010 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 491–495.
4. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells / M. T. Palmer [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011 Jan. – Vol. 286, N 2. – P. 997–1004.
5. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients / T. L. Van Belle [et al.] // PLoS One. – 2014 Oct. – Vol. 9, N 10. – P. e109194.
6. Decreased levels of circulating CD4+25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with primary antiphospholipid syndrome / E. R. Dal Ben [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013 May. – Vol. 33, N 4. – P.876–879.
7. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic

- review of the literature / A. Antico [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2012 Dec. – Vol. 12, N 2. – P. 127–136.
8. Norman, P. E. Vitamin D and Cardiovascular Disease / P. E. Norman, J. T. Powell // *Circ. Res.* – 2014 Jan. – Vol. 114, N 2. – P. 379–393.
  9. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression / N. Agmon-Levin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Jan. – Vol. 70, N 1. – P. 145–150.
  10. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011 Jul. – Vol. 96, N 7. – P. 1911–1930.
  11. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus / I. Ruiz-Arruza [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014 Aug. – Vol. 53, N 8. – P. 1470–1476.
  12. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin / M. E. Martinuzzo [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2014 Apr. – Vol. 36, N 2. – P. 144–150.
  13. Способ снижения уровня иммуноглобулинов класса G к

β2-гликопротеину I у пациентов с антифосфолипидным синдромом : пат. 21345 Респ. Беларусь : МПК А 61К 31/593, А 61Р 7/02 / Сорока Н. Ф., Талако Т. М. ; заявитель и патентообладатель Сорока Н. Ф., Талако Т. М. – № а20140561 ; заявл. 27.10.14 ; опубл. 30.10.17, Офиц. бюл. Изобретения. Полезные модели. Промышленные образцы. Топологии интегральных микросхем № 5 (118). – С. 75.

14. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential / W. Dankers [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017 Jan. – Vol. 7. – P. 697.
15. Karimzadeh, H. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial / H. Karimzadeh, M. Shirzadi, M. Karimfar // *J. Res. Med. Sci.* – 2017 Jan. – Vol. 22. – P. 4.
16. Abou-Raya, A. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial / A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, M. Helmii // *J. Rheumatol.* – 2010 Mar. – Vol. 40, N 3. – P. 265–272.

Поступила 02.11.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

## References

1. Egshatyan LV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Kashtanova DA. The role of vitamin D in the pathogenesis of chronic non-infectious diseases. *Osteoporoz i osteopatii*. 2014;1:27-30. (In Russ.)
2. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144(Pt A):5-11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.004
3. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):491-5. doi: 10.3899/jrheum.090797.
4. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem*. 2011 Jan;286(2):997-1004. doi: 10.1074/jbc.M110.163790.
5. Van Belle TL, Vanherwegen AS, Feyaerts D, De Clercq P, Verstuyf A, Korff H, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients. *PLoS One*. 2014 Oct;9(10):e109194. doi: 10.1371/journal.pone.0109194.
6. Dal Ben ER, do Prado CH, Baptista TS, Bauer ME, Staub HL. Decreased levels of circulating CD4+25+Foxp3+ regulatory cells in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Immunol*. 2013 May;33(4):876-9. doi: 10.1007/s10875-012-9857-y.
7. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):127-36. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.007.
8. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2014 Jan;114(2):379-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
9. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach

- H, Meroni PL, Tincani A, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):145-50. doi: 10.1136/ard.2010.134817.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, 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.
  11. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1470-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu148.
  12. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol*. 2014 Apr;36(2):144-50. doi: 10.1111/ijlh.12138.
  13. Soroka NF, Talako TM. A method of reduction the level of immunoglobulins class G to β2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: pat 21345 Resp Belarus': МПК А 61К 31/593, А 61Р 7/02 № а20140561; zaiavl 27.10.14; opubl 30.10.17, Ofits Biul Izobreteniiia Poleznye modeli Promyshlennye obraztsy Topologii integral'nykh mikroskhem № 5 (118). P. 75. (In Russ.)
  14. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017 Jan;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
  15. Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimfar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017 Jan;22:4. doi: 10.4103/1735-1995.199089.
  16. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of



vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus

erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2010 Mar;40(3):265-72. doi: 10.3899/jrheum.

Submitted 02.11.2017

Accepted 31.01.2018

**Сведения об авторах:**

Талако Т.М. – аспирант 2-ой кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет;

Сорока Н.Ф. – д.м.н., профессор, заведующий 2-ой кафедрой внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет.

**Information about authors:**

*Talako T.M. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.2, Belarusian State Medical University;*

*Soroka N.F. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Medicine No.2, Belarusian State Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, 2-ая кафедра внутренних болезней. E-mail: soroka1949@mail.ru – Сорока Николай Федорович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 2220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Internal Medicine No.2. E-mail: soroka1949@mail.ru – Nikolay F. Soroka.