

Витамин D – прогностический маркер риска развития обострения у пациентов старше 60 лет с остеоартритом коленного сустава (результаты наблюдательной программы ДИАНА)

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Резюме

Цель исследования: изучение прогностической значимости витамина D как маркера риска развития обострения остеоартрита (ОА) коленного сустава у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы. Исследование проведено в период с сентября 2016 по сентябрь 2018 г. на базе амбулаторно-поликлинических учреждений Самары с последовательным включением пациентов, обратившихся по любой причине к врачу и имеющих в анамнезе ОА коленного сустава с временем последнего обострения не более 6 мес. Оценивали клинико-демографические параметры, сведения о принимаемых лекарственных средствах (ЛС), характер боли по опроснику DN4, уровень когнитивного дефицита по шкале MMSE, данные офисного артериального давления, фракцию выброса левого желудочка, определяли уровень гемоглобина, глюкозы, мочевой кислоты, показатели интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ-6, 25(OH)-D. Длительность наблюдения составила 36 мес.

Результаты. В течение 2 лет наблюдения у 79 (38,3%) пациентов отмечено обострение, которое в течение первого года возникло в 19,4% ($n=40$) случаев, в течение второго года наблюдения – в 18,9% ($n=39$) случаев соответственно. В 35,4% случаев отмечен нейропатический компонент боли с показателем $4,37 \pm 1,05$ балла. Возраст, 25-OH-витамин D, ИЛ-1 β , а также наличие сахарного диабета и хронической болезни почек являются факторами, влияющими на прогноз развития обострения у пациентов с ОА коленного сустава.

Заключение. По данным 2-летнего наблюдения установлена прогностическая значимость витамина D в отношении риска развития обострения у пациентов с ОА старше 60 лет ($\chi^2=160,9, p<0,001$).

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)-D, остеоартрит коленного сустава, маркеры воспаления, лекарственные препараты, сопутствующие заболевания.

Для цитирования: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Витамин D – прогностический маркер риска развития обострения у пациентов старше 60 лет с остеоартритом коленного сустава (результаты наблюдательной программы ДИАНА). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 103–110. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000237

Vitamin D – prognostic marker of the risk of exacerbation in patients older than 60 years with osteoarthritis of the knee (results of the observation program DIANA)

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

Aim to study the prognostic significance of vitamin D as a marker of the risk of exacerbation of osteoarthritis (OA) of the knee in patients over 60 years.

Materials and methods. The study was conducted from 2016–2018 on the of Samara polyclinics with the inclusion of patients who have applied to a doctor for any reason and have a history of OA of the knee joint with the time of the last exacerbation of no more than 6 months. We evaluated clinical and demographic parameters, information on the drugs taken (drugs), the nature of pain by DN4, the level of cognitive deficiency by MMSE, office blood pressure data, left ventricular ejection fraction, determined the level of hemoglobin, glucose, uric acid, interleukin (IL) 1 β and IL-6, 25(OH)-D. the Duration of follow-up was 36 months.

Results. During 2 years of follow-up, 79 (38.3%) patients had exacerbation, which occurred in 19.4% ($n=40$) of cases during the first year, and in 18.9% ($n=39$) of cases respectively during the second year. In 35.4% of cases, the neuropathic component of pain was noted with an index of 4.37 ± 1.05 points. Age, 25-OH-vitamin D, IL-1 β , and the presence of diabetes mellitus and chronic kidney disease are factors that affect the prognosis of exacerbation in patients with OA of the knee joint.

Conclusion. The prognostic significance of vitamin D for the risk of exacerbation in patients with OA older than 60 years ($\chi^2=160.9, p<0.001$).

Keywords: vitamin D, 25(OH)-D, osteoarthritis knee, markers of inflammation, drugs, concomitant diseases.

For citation: Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Vitamin D – prognostic marker of the risk of exacerbation in patients older than 60 years with osteoarthritis of the knee (results of the observation program DIANA). *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 103–110. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000237

АД – артериальное давление
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ЛС – лекарственные средства
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит

СД – сахарный диабет
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХБП – хроническая болезнь почек
ХИМ – хроническая ишемия головного мозга
ЧСС – частота сердечных сокращений
DN4 – опросник для диагностики нейропатической боли
MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

Остеоартрит (ОА) коленного сустава – широко распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, особенно среди лиц пожилого возраста, ухудшающее качество жизни в виду выраженности болевого синдрома и ограничений повседневной активности [1, 2]. Заболевание ассоциировано с возрастом, чаще встречается у женщин, имеет прогрессирующее течение с высокой временной вариабельностью периодов обострения и ремиссии [3, 4]. Известно множество факторов риска, способствующих структурным дегенеративно-дистрофическим изменениям коленного сустава, однако в последнее время в специальной литературе активно рассматривается вопрос роли дефицита витамина D, который вносит значимый вклад в патогенез данного заболевания [5]. Так, в исследовании, представленном Р. Мапоу и соавт., с включением 175 пациентов с ОА коленного сустава показано, что витамин D улучшает мышечную силу и физическую активность данной популяции больных [6]. В ранее опубликованных работах авторы также сообщили, что добавление витамина D увеличивает силу мышц и уменьшает риск падений у лиц пожилого возраста [7–9]. Более того, X. Wang и соавт. в своем обзоре указали, что включение в схемы терапии витамина D способствует более быстрому регрессу синовита коленного сустава и уменьшению процессов воспаления, обосновывая его патогенетический механизм действия [10]. Имеются данные, полученные в проспективных исследованиях, что наиболее значимыми предикторами прогрессирования ОА являются наличие синовита, интенсивность болевого синдрома, повышенный индекс массы тела (ИМТ), высокие значения минеральной плотности кости субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей, а также наличие отека костного мозга [11].

Целью нашего исследования стало изучение прогностической значимости витамина D как маркера риска развития обострения ОА коленного сустава у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа «Витамин D как прогностический маркер обострения у пациентов старше 60 лет с остеоартритом коленного сустава (акроним ДИАНА)», проведено в период с сентября 2016 по сентябрь 2018 г. на базе амбулаторно-поликлинических учреждений Самары с последовательным включением больных, обратившихся по любой причине к врачу и имеющих в анамнезе ОА коленного сустава с временем последнего обострения не более 6 мес.

Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом ОА коленных суставов в соответствии с критериями, опубликованными R. Altman и соавт., и объективной информацией, подтвержденной данными автоматизированной информационной системы «Поликлиника»; возраст ≥ 60 лет; добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных [10]. Критерии не-

включения: системные аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания в анамнезе.

На этапе скрининга обследованы 348 пациентов, из которых критериям включения/невключения отвечали 209 больных. Окончательные результаты анализировались по 206 пациентам, так как один больной умер с подтвержденным при патологоанатомическом вскрытии диагнозом «инфаркт миокарда», двое пациентов выбыли из исследования в виду ненадлежащего оформления информированного согласия.

Данные на каждого пациента вносились в электронные индивидуальные регистрационные карты для каждого больного с указанием клинико-демографических (пол, возраст, ИМТ, сопутствующие заболевания, включая анамнестические сведения о болях в спине), инструментальных (уровень офисного артериального давления – АД, частоту сердечных сокращений – ЧСС, фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ) данных, а также информации о принимаемых лекарственных средствах (ЛС). С целью уточнения характера боли и оценки достоверности наличия нейропатической боли использован опросник DN4, состоявший из 10 пунктов. В результате анкетирования и анализа определяется суммарный балл (от 0 до 10). При сумме баллов ≥ 4 – боль оценивали как нейропатическую. С целью оценки когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Результаты теста оценивались следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Длительность наблюдения составила 36 мес, в течение которых проведено три визита (V): V₁ – визит включения, V₂ – визит для пациентов в период обострения ОА коленного сустава, V₃ – визит через 36 мес для пациентов без повторного обострения ОА коленного сустава. Кроме клинических параметров на этапах V₁–V₃ определяли уровни гемоглобина, глюкозы, мочевой кислоты. Методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов на фотометре для микропланшет 680 («Bio-Rad Laboratories», США) и программного обеспечения «Microplate Manager» (Япония) определяли показатели интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-6. Методом иммунофлюоресцентного анализа (Анализатор Liason Dia Sorin Pleutschland GmbH, Germany) определяли уровень 25(OH)-D. За референсные значения принимали следующие показатели 25(OH)-D: ≤ 20 нг/мл рассматривался как дефицит витамина D, 21–30 нг/мл – недостаточность, более 30 нг/мл – норма.

Все пациенты отвечали на вопрос о самостоятельном приеме (без назначений врача) обезболивающих нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение последних 6 мес, предшествующих периоду включения в исследование, по любой причине. Врач регистрировал информацию о назначенных ЛС в связи с установленным диагнозом: ОА коленного сустава по МКБ-10 (M 17.0, M 17.1, M 17.9).

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических

Сведения об авторах:

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., проф., проректор по научной и инновационной работе, зав. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области

Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна – к.м.н., доцент, каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: +7(927)768-78-94; e-mail: zolotovskay@list.ru

Таблица 1. Клинико-anamнестические параметры пациентов с ОА коленного сустава старше 60 лет

Показатель	Все пациенты (n=206)
Основные демографические и клинико-лабораторные параметры (M±SD)	
Возраст, лет	69,55 (5,51)
Женщины, n/%	182/88,3
ИМТ, кг/м ²	28,76 (4,21)
Длительность ОА, лет	8,99 (2,15)
Длительность боли в спине, лет	13,84 (5,87)
САД, мм рт. ст.	139,42 (12,45)
ДАД, мм рт. ст.	82,90 (6,80)
ЧСС, в минуту	76,44 (10,79)
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (1,9)
Нб, г/л	132,38 (15,75)
25-ОН-витамин D, нг/мл	33,82 (7,69)
ИЛ-1β, пг/мл	4,65 (1,44)
ИЛ-6, пг/мл	5,91 (1,55)
Мочевая кислота, мкмоль/л	296,34 (57,74)
ФВ ЛЖ, %	56,54 (4,90)
Опросник DN4, баллы	2,33 (2,06)
MMSE, баллы	24,16 (2,49)
Анамнез, n/%	
Курение	36/17,0
Артериальная гипертензия	173/84,0
СД типа 2	56/27,2
Диабетическая полинейропатия	18/8,7
ХБП	55/26,7
ИБС	91/44,2
ХСН	74/35,9
Фибрилляция предсердий	12/5,8
ХОБЛ	7/3,4
Катаракта	27/13,1
Хронический гастрит	47/22,8
Язвенная болезнь желудка	20/9,7
Аденома предстательной железы	14/6,8
Болезнь Паркинсона	13/6,3
Анемия	33/16,0
Остеопороз/остеопения	60/29,1
ХИМ/ДЭП	151/73,3

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD. Сокращения (здесь и далее): ДАД – диастолическое АД, САД – систолическое АД, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Нб – гемоглобин, ФК – функциональный класс.

программ Statistica for Windows, v. 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического *t*-критерия Стьюдента. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний (25-й) и нижний (75-й) квартили – Me [Q25; Q75].

Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*r*). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при *p*<0,05.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Результаты

Общая характеристика и основные клинико-anamнестические параметры пациентов, включенных в исследование, представлены в **табл. 1**. Следует отметить, что средняя длительность анамнеза ОА коленного сустава в представленной группе больных составила 8,99±2,15 года. Все пациенты имели в анамнезе неоднократные обращения по поводу данного заболевания в лечебные учреждения, а также ранее принимали лекарственную терапию, занимались лечебной физкультурой и проводили физиолечение.

В отношении сопутствующей патологии нами установлена высокая распространенность не только сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД; 27,2%), хронической болезни почек (ХБП; 26,7%), но также диабетической полинейропатии (8,7%), язвенной болезни желудка (9,7%), хронического гастрита (22,8%), остеопороза/остеопении (29,1%), анемии (16,0%), болезни Паркинсона (6,3%), катаракты (13,1%), аденомы предстательной железы (6,8%) и хронической ишемии головного мозга (ХИМ)/дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП; 73,3%). Каждое из имеющихся заболеваний в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи нуждается в постоянной медикаментозной поддержке.

Нами проведен анализ основных ЛС, принимаемых пациентами на момент обращения в амбулаторно-поликлиническое учреждение. Информация о принимаемых ЛС в постоянном режиме подробно представлена в **табл. 2** и на **рис. 1**. Наиболее высокий процент приходится на нейропротекторы/ноотропы (65,0%), гипотензивные препараты [антагонисты кальция – 41,7%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 30,1%, сартаны – 47,6%], диуретики (30,6%), статины (36,4%), бета-блокаторы (29,9%), сахароснижающие (18,9%), что в целом отражает спектр имеющихся у больных с ОА заболеваний, требующих медикаментозной коррекции.

В течение 2 лет наблюдения у 79 (38,3%) больных отмечено обострение, по поводу которого они обратились к врачу. Представляет интерес тот факт, что обострение в течение первого года возникло в 19,4% (*n*=40) случаев, в течение второго года наблюдения – в 18,9% (*n*=39) случаев соответственно.

Проведен сравнительный анализ двух групп больных с возникшим обострением [группа 1 (*n*=79)] и без него [группа 2 (*n*=127)] по основным показателям, представленным в **табл. 3**. По представленным данным следует отметить, что пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту, ИМТ, длительности анамнеза ОА. Но на начало исследования статистически значимо различались по степени выраженности когнитивных нарушений, которые более выражено отмечены у пациентов группы 1. Пациенты, у которых в течение 2 лет развилось обострение, на момент включения в исследование имели статистически значимо более низкий уровень гемоглобина, более высокий уровень

Таблица 2. Основные лекарственные препараты, принимаемые пациентами с ОА коленного сустава старше 60 лет

Лекарственная терапия, n/%	Все пациенты (n=206)
Нейропротекторы/ноотропы	134/65,0
Антагонисты кальция	86/41,7
Бета-блокаторы	61/29,9
Сартаны	98/47,6
Статины	75/36,4
Диуретики	63/30,6
ИАПФ	62/30,1
Ацетилсалициловая кислота	41/19,9
Сахароснижающие	39/18,9
Бисфосфонаты	17/8,3
Противопаркинсонические препараты	11/5,3
Альфа-адреноблокаторы	9/4,4
Антикоагулянты	8/3,9
Активные метаболиты витамина D	8/3,9
Ингаляционные глюкокортикостероиды	5/2,4

ИЛ-1 β и мочевой кислоты, а также более низкий показатель 25-ОН-витамин D, чем пациенты группы 2, соответственно.

При анализе основных характеристик болевого синдрома в группе 1 установлено, что у большинства пациентов боль носит ноющий [45 (56,9%) больных] и ломящий [50 (63,3%) больных] характер, 14 (17,7%) пациентов отметили стреляющий характер боли и 38 (48,1%) – жгучий. По резуль-

татам опросника DN4 у 28 (35,4%) больных определялся нейропатический компонент боли с показателем $4,37 \pm 1,05$ балла. Более того, на конец исследования в группе пациентов без обострения нами также проведено тестирование по опроснику DN4, средний балл у них составил $2,07 \pm 0,42$. Эти данные требуют своего обоснования и правильной интерпретации в аспекте того, что среди пациентов без обострения получены данные о наличии боли.

На вопрос исследователя среди всех пациентов: «Испытывали ли Вы когда-либо ранее боль в нижней части спины?», – 192 (93,2%) больных ответили положительно. У этих пациентов при сборе анамнеза отмечено, что давность болевого синдрома в нижней части спины составила $13,84 \pm 5,87$ года, что статистически значимо ($p=0,003$) было выше, чем давность боли в коленном суставе и верифицированного диагноза ОА коленного сустава.

С целью определения прогностической значимости изучаемых качественных и количественных признаков нами проведен многомерный анализ построения модели Кокса. По результатам данного анализа установлено, что такие параметры, как возраст, 25-ОН-витамин D, ИЛ-1 β , а также наличие СД и ХБП, являются факторами, влияющими на прогноз развития обострения у пациентов с ОА коленного сустава старше 60 лет в течение 2 лет (табл. 4).

Анализ кривых Каплана–Мейера продемонстрировал прогностическую значимость витамина D в отношении риска развития обострения у пациентов с ОА старше 60 лет в течение 2 лет наблюдения ($\chi^2=160,9$, $p<0,001$; рис. 2).

С целью исследования структуры полученных данных (качественных и количественных признаков) нами применен множественный анализ соответствий (multiple correspondence analysis, MCA). «Карта соответствия» (correspondence map), которая позволяет визуально оценить

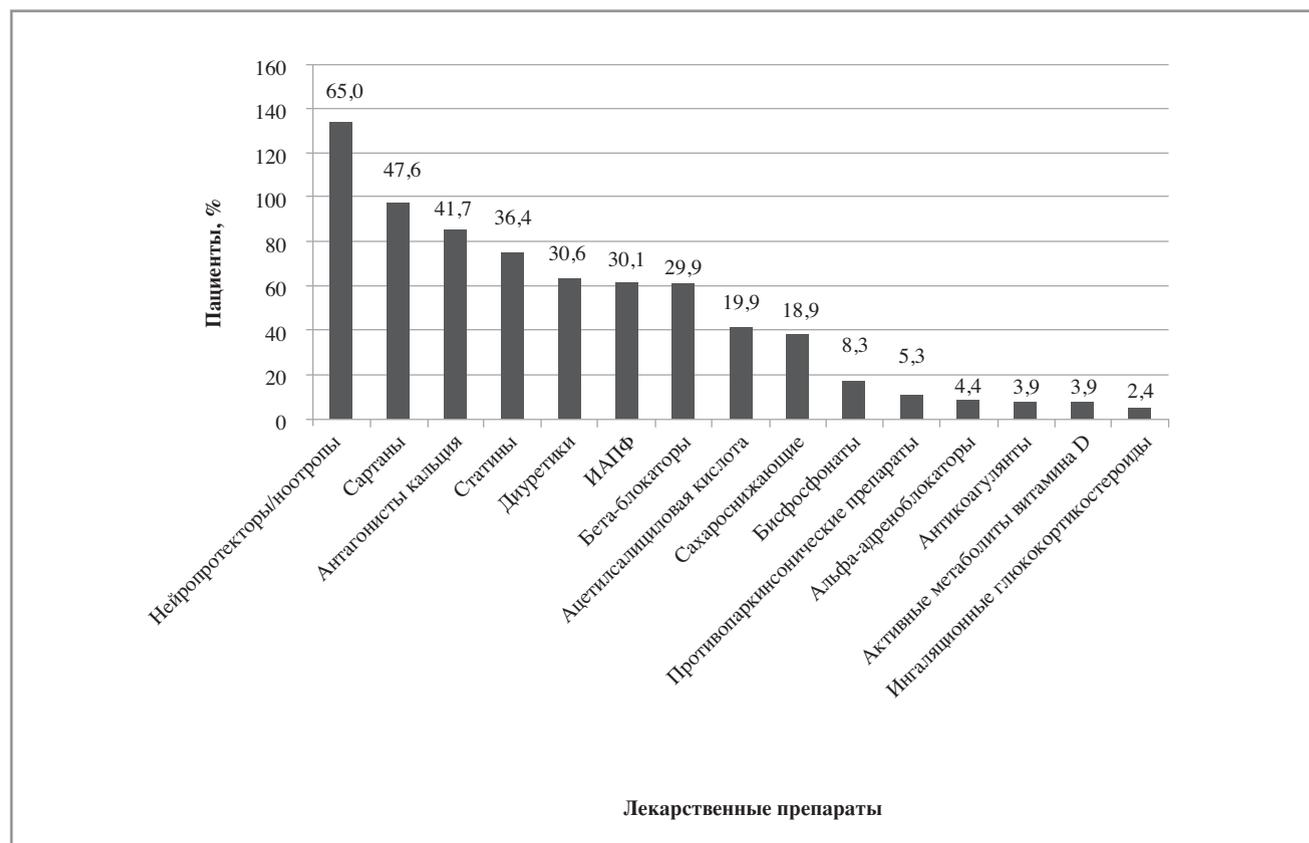
**Рис. 1. Принимаемые ЛС в группе больных с ОА коленного сустава старше 60 лет (n=206).**

Таблица 3. Клинико-анамнестические параметры пациентов с обострением и без обострения ОА коленного сустава

Показатель	Течение заболевания		
	1-я группа (n=79; обострение)	2-я группа (n=127; без обострения)	p
Возраст, лет	70,29±5,89	69,09±5,23	0,149
ИМТ	29,19±3,93	28,49±4,37	0,178
Длительность ОА, лет	6,15±2,23	5,88±2,10	0,580
САД, мм рт. ст.	142,42±10,36	137,56±13,29	0,010
ДАД, мм рт. ст.	84,46±6,69	81,93±6,71	0,009
ЧСС, в минуту	77,48±11,60	75,79±10,26	0,448
MMSE, баллы	23,44±2,88	24,60±2,10	0,004
Нб, г/л	128,94±17,59	134,53±14,15	0,028
25-ОН-витамин D, нг/мл	26,48±3,31	38,39±5,88	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	5,53±1,54	4,10±1,06	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	6,01±1,57	5,84±1,55	0,444
Мочевая кислота, мкмоль/л	315,02±62,93	284,71±51,17	<0,001

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М±SD, p – значимость отличий между пациентами в исследуемых группах.

Таблица 4. Прогнозирование риска развития обострения ОА с помощью многомерной модели Кокса

Предикторы в модели	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, лет	0,89 (0,85–0,94)	<0,001
25-ОН-витамин D, нг/мл	0,86 (0,81–0,91)	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	1,23 (1,05–1,46)	0,013
Пол (женский по сравнению с мужским)	2,28 (1,01–5,17)	0,048
ХБП (наличие по сравнению с отсутствием)	2,64 (1,40–4,97)	0,003
СД (наличие по сравнению с отсутствием)	3,43 (1,71–6,86)	<0,001

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

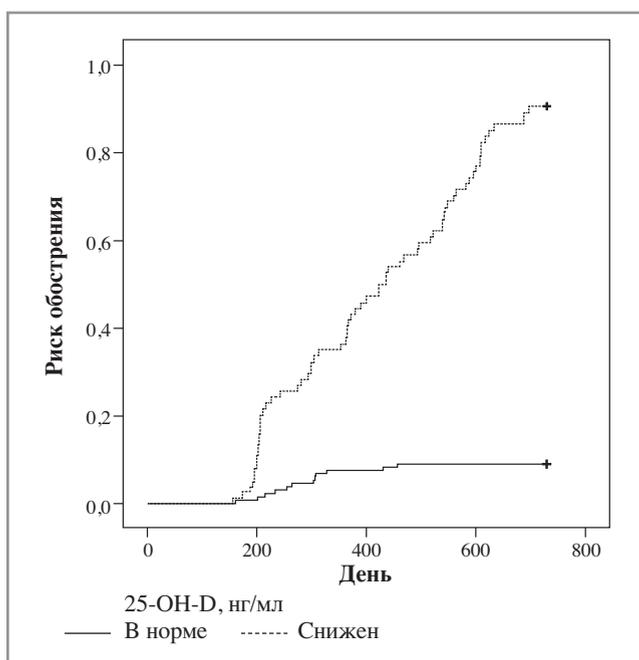


Рис. 2. Риск развития обострения у пациентов с ОА коленного сустава в зависимости от показателя витамина D в течение двух лет наблюдения.

сопряженность признаков с тем или иным событием, представлена на рис. 3. В нашем случае изучаемое событие – обострение ОА, которое сопряжено наиболее близко с одним из изучаемых количественных признаков, а именно с уровнем витамина D.

Обсуждение

Проведенное исследование ДИАНА явилось пилотным наблюдательным проектом, основная задача которого – представить информацию о прогностической значимости витамина D как маркера риска развития обострения ОА коленного сустава у пациентов старше 60 лет. При подготовке данного материала проведен анализ данных, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, Elibrary, который выявил большой интерес к обсуждению проблемы возможности добавления витамина D к получаемой терапии у лиц пожилого возраста с ОА с целью улучшения качества жизни и уменьшения степени выраженности болевого синдрома. Однако мы не нашли работ, где витамин D обсуждался с точки зрения прогностической значимости развития обострения данного заболевания.

При планировании дизайна исследования и в последующем при обсуждении результатов нами учтены данные проведенных ранее работ, где указывалось на отсутствие эффекта витамина D для улучшения исхода лечения у пациентов с ОА [12, 13]. В связи с чем нами не были предприняты интервенционные попытки, и в схемы терапии для пациентов с ОА врачам не давались дополнительные рекомендации по добавлению витамина D.

В соответствии с дизайном исследования ДИАНА на момент включения пациенты не предъявляли жалобы на боли и/или ограничение движений в коленном суставе, анамнез последнего обострения ОА составлял не более 6 мес. Длительность заболевания составляла 8,99±2,15 года, что статистически значимо было меньше ($p=0,031$), чем длительность анамнеза болей в спине (13,84±5,87 года), на который указало 100% пациентов и имелись данные в первичной медицинской документации.

Следует отметить, что полученные нами результаты по распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с ОА коленного сустава старше 60 лет являются максимально приближенными к условиям реальной



Рис. 3. Множественный анализ соответствий в группах больных с ОА коленного сустава в зависимости от показателя витамина D в течение двух лет наблюдения.

клинической практики и в целом повторяют данные в ранее проведенном исследовании ЮЛА [14]. Рассматривая представленную когорту больных, мы ориентировались, что пациент с ОА – это больной, у которого в основе тяжести общего состояния лежит не отдельное заболевание, а множество сопутствующих равнозначных между собой болезней. В целом же мультиморбидность в настоящее время рассматривается как важнейшая медико-социальная проблема, во многом определяющая стратегический вектор развития здравоохранения [15].

Планируя исследование, мы априори полагали, что дефицит витамина D во многом обусловлен именно соматическим статусом пациента. Сегодняшние рекомендации по лечению пациентов с ОА коленного сустава в основном направлены на контроль симптомов с последующим применением травматологической помощи в виде замены сустава [16–19]. Однако для предотвращения прогрессирования ОА необходимы дополнительные ЛС, включая обсуждение возможности добавления витамина D, что может способствовать комплексному улучшению состояния пациентов с замедлением структурных изменений сустава на фоне общего улучшения метаболизма костной ткани [20].

Данные когортных исследований показали, что уровень витамина D в сыворотке крови является независимым предиктором прогрессирования болевого синдрома в коленном суставе [21, 22]. Некоторые авторы указывают, что необходим длительный период приема витамина D (более 24 мес) для лучшего достижения эффективности терапии [23]. Наши данные показывают не только высокий процент (38,4%) пациентов, у которых в течение 24 мес возникло обострение ОА коленного сустава, но и их особенности в отношении клинико-диагностических параметров. Помимо статистически значимых различий между пациентами 1-й и 2-й групп по показателям 25-ОН-витамин D и ИЛ-1 β , определенный интерес представляют данные по шкале MMSE. У больных с возникшим обострением в течение 24 мес изначально показатель шкалы MMSE был статистически

значимо ниже ($p=0,004$), чем у пациентов без обострения. Наличие столь значимого когнитивного дефицита в совокупности с распространенностью ХИМ/ДЭП может быть рассмотрено в фенотипе пациента с ОА коленного сустава как крайне неблагоприятная составляющая.

Обсуждения дегенеративно-дистрофического фенотипа пациента с ОА старше 60 лет в совокупности с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний и широким спектром принимаемых ЛС представляет не только научный, но и практический интерес [24]. Тактика лечения, направленная на возможность применения не только эффективного лечения в отношении ОА, но и безопасного на фоне принимаемых пациентом других ЛС – задача сложная. В этом аспекте полученные данные о прогностическом значении витамина D привлекательны с целью формирования методологии принятия врачом обоснованного решения по тактике ведения таких пациентов. Обоснованием такого решения могут стать данные фундаментальных исследований, доказывающих, что статокINETические функции нашего организма связаны с достаточным уровнем витамина D, играющего значимую роль в костно-мышечном гомеостазе [25–28].

Во множественном анализе соответствий нами достоверно показано, что из всех изучаемых количественных признаков именно витамин D ассоциирован с риском развития обострения. Следовательно, возможность включения витамина D в программу лечения пациентов с ОА коленного сустава старше 60 лет должна быть всесторонне рассмотрена.

В 2017 г. в России зарегистрирована новая форма выпуска витамина D – ДЕТРИМАКС® витамин D₃, в форме таблеток, с содержанием 1000 МЕ холекальциферола – нативного витамина D₃, что соответствует суточной потребности взрослых людей в витамине D₃. Соответственно, данная форма выпуска ДЕТРИМАКС® витамин D₃ 1000 МЕ может быть рекомендована в терапии у пациентов старше 60 лет, имеющих мультиморбидный статус, в качестве компонента терапии, способствующего уменьшению прогрессирования ОА.

Заключение

Проспективная наблюдательная программа ДИАНА показала, что низкий уровень витамина D имеет высокую прогностическую значимость в отношении риска развития обострения ОА коленного сустава у пациентов старше 60 лет в течение 24 мес наблюдения. Данная когорта пациентов помимо сопутствующего соматического анамнеза и широкого спектра принимаемых ЛС характеризруется высокой распространенностью дегенеративно-дистрофических повреждений позвоночника и наличием ХИМ/ДЭП с высокой частотой умеренно-когнитивных расстройств. Во взаимосвязи клинических и анамнестических данных для обсуждения предлагается дегенеративно-дистрофический фенотип пациента с ОА коленного сустава старше 60 лет с целью формирования методологии принятия врачом обоснованного решения по тактике ведения таких пациентов, включая вопрос применения витамина D в базисной терапии [29, 30].

Потенциальные ограничения

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь в виду изучения небольшой выборки, что не позволяет в полной мере сформулировать популяционные выводы.

В ходе исследования нами самостоятельно не проводилась верификация всех имеющихся диагнозов. Изучение распространенности нозологий оценивалось по данным первичной медицинской документации и автоматической информационной системы «Поликлиника» (отчетная форма 012/у). Однако следует отметить, что форма федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», составляется всеми амбулаторно-поликлиническими учреждениями, и информация передается в Федеральную службу государственной статистики, что в целом повышает достоверность полученных нами результатов.

Мы заявляем, что дизайн наблюдения и полученные данные соответствуют критериям оригинального исследования. В случае возникновения спорных вопросов готовы предоставить экспертам в полном объеме исходный материал и статистические расчеты. Все авторы гарантируют, что внесли существенный вклад в получение и анализ данных, их интерпретацию и готовы нести ответственность за все аспекты работы, а также гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1260-344.
- Ackerman IN, Bucknill A, Page RS, Broughton NS, Roberts C, Cavka B, et al. The substantial personal burden experienced by younger people with hip or knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23(8):1276-84.
- March L, Smith EU, Hoy DG, Cross MJ, Sanchez-Riera L, Blyth F, et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(3):353-66.
- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):355-69.
- Mabey T, Honsawek S. Role of vitamin D in osteoarthritis: Molecular, cellular, and clinical perspectives. *Int J Endocrinol*. 2015;14. doi:10.1155/2015/383918
- Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, Anomasiri W, Ngarmukos S, Tanpowpong T, Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients*. 2017;9(8)pii: E799. doi: 10.3390/nu9080799
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20:315-22.
- Capatina C, Carageorghopol A, Berteau M, Poiana C. Short-term administration of alphacalcidol is associated with more significant improvement of muscular performance in women with vitamin D deficiency compared to native vitamin D. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:461-5.
- Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3556-62.
- Wang X, Cicuttini F, Jin X, Wluka AE, Han W, Zhu Z, et al. Knee effusion-synovitis volume measurement and effects of vitamin D supplementation in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2017;25(8):1304-12. doi:10.1016/j.joca.2017.02.804
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Дёмин Н.В., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания при пятилетнем проспективном наблюдении. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016;(S):144-9 [Kashevarova NG, Alekseyeva LI, Anikin SG, Demin NV, Smirnov AV, Nasonov EL. Knee joint osteoarthritis: risk factors for disease progression during 5-year prospective observation. *Issues of organization and Informatization of health care*. 2016;(S):144-9 (In Russ.)].
- Knutsen KV, Madar AA, Lagerlov P, Brekke M, Raastad T, Stene LC, Meyer HE. Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:194-202. doi:10.1210/jc.2013-2647
- Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, Antony B, Wang X, Winzenberg T, Blizzard L, 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.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Григорьева Н.Ю., Трибунцева Л.В., Волкорезов И.А. Фенотип остеоартрита коленного сустава пациентов в возрасте старше 60-ти лет (результаты многоцентрового исследования ЮЛИА). *Терапия*. 2018;(5):83-90 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Grigoryeva NJU, Tribuntseva LV, Volkorezov IA. The phenotype of knee joint osteoarthritis in 60 years old and more patients (results of the multicenter ULA study). *Therapy*. 2018;(5):83-90 (In Russ.)]. doi: https://dx.doi.org/10.18565/
- Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Концепции коморбидности и мультиморбидности в ревматологии. Возможна ли смена парадигм? *Медицина (Алматы)*. 2018;188(3):27-31 [Nasonov EL, Gordeev AV, Galuscho EA. The concept of comorbidity and multimorbidity in rheumatology. is it possible to change paradigms? *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):27-31 (In Russ.)].
- Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, Collins JE, Burbine SA, Thornhill TS, Wright J, Katz JN, Losina E. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(5):385-92.
- Arden NK, Cro S, Sheard S, Doré CJ, Bara A, Tebbs SA, Hunter DJ, James S, Cooper C, O'Neill TW, et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(11):1858-66.
- Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Оттева Э.Н., Дубиков А.Н., Якупова С.П., Иванова О.Н., Коршунов Н.И., Вайсберг А.Р., Абышев Р.А., Тартынов А.В., Насонов Е.Л. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):654-9 [Tsvetkova ES, Denisov LN, Otteva AN, et al. An open-label multicenter observational study of the efficacy, tolerability, and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacil in patients with knee osteoarthritis and dyspepsia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):654-9 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-654-659
- Алексеева Л.И., Лиля А.М., Шаропова Е.П., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г., Мендель О.И. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов Артра® МСМ форте и Артра® у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент*. 2018;16(6):34-41 [Alekseyeva LI, Lila AM, Sharapova EP, Taskina EA, Kashevarova NG, Anikin SG, Mendel OI. Multicentre Prospective Observational Study on the Use of ARTRA® MSM FORTE and ARTRA® in Patients with Knee and/or Hip Osteoarthritis and/or Lower Back Pain (preliminary results). *Difficult Patient*. 2018;16(6):34-41 (In Russ.)].
- Bergink AP, Zillikens MC, Van Leeuwen JPTM, Hofman A, Uitterlinden AG, van Meurs JBJ. 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A meta-analysis including new data. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;45(5):539-46.

21. Tosi L, Boudreau R, Kwoh K, Prasad T, Ayonayon H, Harris T, Houston D, Kritchevsky S, Patel K, Simonsick E, et al. Vitamin D status and knee pain severity in functionally intact older adults: The health ABC study. *J Bone and Mineral Research*. 2012;27.
22. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A systematic review. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(7):1323-34.
23. George J. Vitamin D Supplementation and progression of knee osteoarthritis. *JAMA*. 2016;316(3):347-8.
24. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Журавлева М.В., Заводовский Б.В., Копенкин С.С., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Страхов М.А., Тюрин В.П., Чичасова Н.В., Чорбинская С.А. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
25. Tan LJ, Liu SL, Lei SF, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Hum Genet*. 2012;131(1):1-31.
26. Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA, et al. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone*. 2015;80:89-94.
27. Sanders KM, Scott D, Ebeling PR. Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep*. 2014; 12(1):74-81.
28. Scimeca M, Centofanti F, Celi M, Gasbarra E, Novelli G, Botta A, Tarantino U. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging Dis*. 2018;9(6):952-64. doi: 10.14336/AD.2018.0215
29. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антиразорбтивно-цитокиновая эффективность хондропротективной терапии остеоартрита и неспецифической боли в спине (результаты исследования АЛБАТРОС). *Фарматека*. 2017;19(352):44-52 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytocin efficiency of chondroprotective therapy of osteoarthritis and non-specific low back pain (results of ALBATROS study) *Pharmateca*. 2017;19(352):44-52 (In Russ.)].
30. Повереннова И.Е., Золотовская И.А. Острый болевой синдром в фокусе дегенеративно-дистрофического континуума заболеваний позвоночника и суставов. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*. 2015;24:1455 [Poverennova IE, Zolotovskaya IA Acute pain syndrome in the focus of degenerative-dystrophic continuum of diseases of the spine and joints. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2015;24:1455-8 (In Russ.)].

Поступила 25.01.2019