

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кашпанов Максим Дауренбекович

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТЕОАРТРИТА
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА,
ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Новикова Ирина Альбертовна

г. Архангельск - 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Витамин D: биологические свойства, физиологические функции и последствия его дефицита	13
1.2. Эпидемиология, патогенез и терапия остеоартрита	24
1.3. Роль дефицита витамина D в возникновении и прогрессировании остеоартрита	33
1.4. Структура, биохимические функции и метаболизм витамина D	39
1.5. Остеоартрит у пациентов пожилого и старческого возраста: основные гермины, клиническая характеристика, патогенез и методы диагностики	40
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Дизайн исследования	47
2.2. Методы исследования	49
2.3. Математико-статистическая обработка результатов	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона	55
3.2. Уровень витамина D у пациентов с остеоартритом пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона	60
3.2.1. Сравнительный анализ уровня витамина D у лиц старше 60 лет с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, протезированных и не протезированных, с разным фенотипом заболевания	60
3.2.2. Сравнительный анализ уровня витамина D у пациентов с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, в разных возрастных группах	65
3.3. Влияние уровня витамина D на клинические показатели, функциональное состояние и биохимические показатели у пациентов с	

остеоартритом в зависимости от возраста	66
3.4. Влияние уровня витамина D на клинические показатели, функциональное состояние и биохимические показатели у пациентов в возрасте старше 60 лет с остеоартритом	76
3.5. Влияние уровня витамина D на клинические показатели и функциональное состояние не протезированных пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет	86
3.6. Влияние уровня витамина D на клинические показатели и функциональное состояние протезированных пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет	94
3.7. Взаимосвязь уровня витамина D и биохимических показателей крови у пациентов пожилого и старческого возраста с остеоартритом	101
3.8. Сравнительный анализ функционального состояния пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет спустя 12 месяцев наблюдения	104
3.9. Алгоритм прогнозирования риска неблагоприятного течения остеоартрита у пациентов в возрасте старше 60 лет	105
3.10. Совершенствование подходов к терапии и профилактике остеоартрита у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона, с учетом уровня витамина D	109
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132
ПРИЛОЖЕНИЕ	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из особенностей Арктической климатогеографической зоны является частичный или полный дефицит витамина D [5, 17, 44]. Эта зона характеризуется определенным составом природно-климатических факторов, создающих определённый и существенный риск для возникновения нарушений здоровья лиц, подвергающихся их воздействию.

Внутренние и внешние факторы, оказывающие негативное влияние на организм жителей Заполярья, продолжают оставаться предметом для изучения у широкого круга ученых. Среди таких факторов важную роль имеют: недостаточная инсоляция, низкая температура, нетипичный фотопериодизм (недостаток, либо избыток солнечного света), высокая влажность в определенные периоды года, ветреная погода, сухость в морозное время, высокая или нестабильная геомагнитная активность.

Негативное влияние климатогеографических характеристик Арктического региона отражается на состоянии здоровья. Также, в таких регионах статистически преобладают заболевания и травмы, связанные с воздействием низких температур (66% от всех нозологий). К данной категории, кроме обморожений и простудных заболеваний, относятся такие патологии как артралгия, полиостеоартроз, дерматиты, болезни мочеполовой, дыхательной и сердечно - сосудистой системы. При этом заболевания опорно-двигательной системы и патология соединительной ткани в зоне арктических широт распространены в несколько раз больше, чем в умеренно-климатической зоне и средних широтах [41].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о повсеместном распространении дефицита витамина D [17, 22, 44]. Данные говорят о том, что в различных регионах страны 72,1% обследованных имеют статус дефицита и недостаточности витамина D, при этом достаточный уровень отмечается только в 27,8% случаев. При этом в западном заполярье, к

которому относится Мурманская область, дефицитом и недостаточностью витамина D страдают до 93,4% жителей [44].

Современная теория кальциевого обмена показывает, что уровень витамина D влияет на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования, а это, в свою очередь, указывает на возможную взаимосвязь дефицита витамина D и заболеваний костно-суставной системы [19, 37].

Остеоартрит (ОА) - серьезное системное возраст-ассоциированное заболевание, поражающее большую часть популяции старше 60 лет, имеющее многофакторные причины. Он ассоциирован с многими соматическими заболеваниями и связан с увеличением риска инвалидизации, потери мобильности и автономности, смертности [32].

В условиях Арктического региона среди лиц пожилого возраста ОА широко распространен наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Данные Федеральной службы государственной статистики показывают, что в Мурманской области остеоартрит встречается у 46,57 человек на 1000 [27].

В связи с этим, изучение уровня витамина D у жителей Арктического региона является важным для предотвращения заболеваний, связанных с его частичной и полной недостаточностью, а также для подбора оптимальной профилактической и лечебной дозы витамина D у пациентов, имеющих его дефицит

Степень разработанности исследования

Несмотря на то, что существуют отдельные работы, рассматривающие влияние витамина D на здоровье пожилых людей и пациентов с остеоартритом, специфический контекст Арктического региона и взаимодействие этих факторов остаются малоисследованными. Возможно, имеются лишь фрагментарные данные или предварительные исследования, которые не дают полной картины. Следовательно, существует потребность в дополнительных исследованиях для более

глубокого понимания этой проблемы и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

Цель исследования: оценить уровень витамина D и особенности его влияния на течение и прогноз при остеоартрите коленных суставов у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона.

Задачи исследования

1. Оценить уровень витамина D у лиц пожилого и старческого возраста с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, перенесших и не перенесших операцию эндопротезирования суставов, с разным фенотипом заболевания.

2. Выявить влияние уровня витамина D на клинические и лабораторные показатели, функциональное состояние, качество жизни лиц пожилого и старческого возраста с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, перенесших и не перенесших операцию эндопротезирования суставов.

3. Оценить прогноз течения остеоартрита у пациентов старше 60 лет в зависимости от уровня витамина D и разработать предложения по усовершенствованию подходов к терапии и профилактике остеоартрита у пожилых пациентов.

Научная новизна

Впервые оценен уровень витамина D у больных пожилого и старческого возраста с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, перенесших и не перенесших операцию эндопротезирования суставов.

Оценена встречаемость обеспеченности витамином D у пациентов старше 60 лет при разных фенотипах остеоартрита.

Выявлено влияние витамина D на особенности клинического и лабораторного статуса, функционального статуса у пациентов пожилого и

старческого возраста с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона.

Впервые проведена оценка динамики клинических и лабораторных показателей, функционального состояния и качества жизни лиц старше 60 лет с остеоартритом с дефицитом и недостаточностью витамина D в ходе наблюдения в течении года.

Оценен прогноз течения остеоартрита у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, в зависимости от уровня витамина D и для ранней диагностики неблагоприятного течения заболевания. Предложен алгоритм прогнозирования течения остеоартрита у больных старше 60 лет.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования показывают высокую частоту встречаемости дефицитного и недостаточного уровня витамина D у пациентов с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, перенесших и не перенесших операцию эндопротезирования суставов.

Доказано влияние дефицита витамина D на течение остеоартрита у пациентов пожилого и старческого возраста с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона. Полученные данные расширяют представления о негативном влиянии дефицита витамина D на клинические и лабораторные показатели, функциональное состояние, качество жизни лиц пожилого и старческого возраста с остеоартритом. Оценена встречаемость нарушений, типичных для пожилого и старческого возраста (проблемы с глотанием, нарушения зрения, нарушения слуха, нарушения дефекации и мочеиспускания, проблемы с пережевыванием пищи), саркопении, остеопороза у пациентов с остеоартритом с разным уровнем витамина D.

Определены значимые для прогноза течения остеоартрита факторы у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического

региона. Предложен алгоритм прогнозирования течения остеоартрита у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона. Обосновано включение исследования крови на уровень витамина D в алгоритм по раннему выявлению и ведению пациентов старше 60 лет с дефицитом и недостаточностью витамина D в программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Мурманской области, а также раннее назначение адекватных доз витамина D пациентам с его дефицитом и недостаточностью.

Методология и методы исследования

Методологической базой проведенного исследования являются актуальные на текущем этапе развития здравоохранения методы качественного и количественного измерения лабораторных и инструментальных показателей у пациентов. Для анализа литературных сведений применены теоретические общенаучные методы: сравнительный анализ, обобщение, синтез, индукция и дедукция, научная абстракция. В процессе выполнения клинических исследований использованы методы эмпирического сбора данных, моделирования, клинического наблюдения и статистического анализа. Из естественно-научных методов применили наблюдение, измерение и сравнение. В клинической части были использованы способы анкетирования пациентов, применялись опросники, а также основные направления медицинской диагностики: рентгенологические, биохимические и иммунохимические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Дефицит витамина D наиболее часто встречается у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, с метаболическим типом остеоартрита, достаточный уровень - с посттравматическим фенотипом, недостаточный уровень витамина D в группе не протезированных - с возрастным, а протезированных - с метаболическим фенотипом.

2. У пациентов с остеоартритом старше 60 лет, имеющих дефицит витамина D, чаще встречаются саркопения, остеопороз, низкая приверженность к лечению, большая выраженность рентгенологической стадии заболевания и степени нарушения функции суставов, болевого синдрома, индекса коморбидности, а также уровней тревоги и депрессии.

3. Прогноз течения остеоартрита у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, основывается на учете уровня витамина D, выраженности болевого синдрома, нарушения функции суставов и индексу коморбидности.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в лечебную деятельность медицинских организаций первичного звена, подведомственных Министерству здравоохранения Мурманской области, в частности, в ГОБУЗ «Мурманская городская поликлиника № 2», ГОБУЗ «Мурманская городская поликлиника № 1», ГОБУЗ «Мурманский областной центр реабилитации», в учебный процесс на до- и постдипломном уровнях на кафедре семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов, приведенных в диссертации, высокая, что основывается на научной методологии работы и большой выборке пациентов (n=200) с использованием критериев включения и исключения. Результаты работы получены посредством использования современных аппаратных и лабораторных диагностических методов, а также стандартизированные опросники для исследования качества жизни и психологического состояния пациентов. При обработке полученных результатов использовались современные методы статистической обработки, которые адекватны для получения достоверных заключений и выводов данной работы.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на 76-я Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 40-летию фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ (Ярославль, 2022); Круглом столе «Трудности диагностики АВЗ» (Мурманск, 2022); I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внутренней медицины» ФГБОУ «Дагестанский государственный медицинский университет» (Махачкала; 2023); IX Международном медицинском научно-образовательном форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, 2022); Всероссийском конгрессе ординаторов медицинских вузов «Научно-практическая подготовка ординаторов – основа здоровья населения» (Санкт-Петербург, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Калейдоскоп заболеваний на приеме семейного врача: взаимодействие с узкими специалистами» (Архангельск, 2023); Научно – практической конференции «Дискуссионный клуб БИОТКХНОС 2023. Современная терапия боли в практике интерниста» (Санкт-Петербург, 2023), заседании проблемной комиссии института семейной медицины СГМУ (2025).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности:

3.1.18. Внутренние болезни – по областям исследований: п. 1 “Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний”, п. 5 “Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов”, п. 7 - “Изучение распространенности и особенностей течения заболеваний внутренних органов, совершенствование технологий их

профилактики и лечения у коренного и пришлого населения в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях”.

Личный вклад автора

Результаты, представленные в диссертационной работе, получены непосредственно диссертантом. Личное выполнение работы было начато с постановки цели исследования, под которую были разработаны конкретные задачи работы и план их решения. Соискателем самостоятельно сформированы протоколы лабораторного и клинического исследований, проведен анализ первичной документации амбулаторных пациентов. Диссертант выполнил оценку жалоб пациентов, собрал анамнез, провел анкетные опросы обследуемы и заполнение опросников. Исследователь для получения результатов диссертации провёл клиническое обследование, организовал сбор и взятие биологического материала, проанализировал и интерпретировал лабораторные показатели и данные аппаратного анализа. Весь массив полученных данных был обработан диссертантом статистически, в результате чего выполнена самостоятельная интерпретация результатов, написание публикаций, автореферата и текста диссертации.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 6 статей опубликовано в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ, для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс до дипломного профессионального образования (акт внедрения от 28.05.2024 г.) и последипломного (акт внедрения от 23.05.2024 г.) кафедры Семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, а также в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений Мурманской области, подведомственных министерству здравоохранения Мурманской области (акты внедрения от 06.06.2023 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из: введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, восьми разделов с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка использованной литературы и двух приложений.

Работа иллюстрирована 23 рисунками и 27 таблицами. В приложении указаны 4 акта, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы. Библиографический список включает 203 источников, из них 53 источника на русском языке и 150 источников на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Данный обзор литературы сосредоточен на биологических свойствах и физиологических функциях витамина D, механизмах его метаболизма и последствиях дефицита. Также обзор литературы содержит разделы, в которых описаны современные представления о патогенетических особенностях развития и течения ОА у пациентов пожилого и старческого возраста.

1.1. Витамин D: биологические свойства, физиологические функции и последствия его дефицита

Витамин D был открыт в 1922 году группой исследователей под руководством биохимика доктора E.V. McCollum. Было установлено его влияние на рост костей и профилактику рахита [92]. Изучение влияния дефицита витамина D на организм человека обусловило высокую потребность в создании эффективной стратегии профилактических и лечебных мероприятий [21]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о повсеместном распространении дефицита витамина D. Первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных регионах страны показывают, что 72,1% обследованных имеют статус дефицита и недостаточности витамина D, при этом адекватный уровень диагностируется только в 27,8% случаев. В западном Заполярье, к которому относится Мурманская область, дефицит и недостаточность витамина D обнаруживается у 93,48% жителей [41, 44].

Одной из особенностей арктической климатогеографической зоны является частичный или полный дефицит витамина D. Данные литературы указывают на невозможность синтеза витамина D в коже жителей северных регионов на протяжении большей части года [19]. Исследование сельских поселений севернее полярного круга показало, что среди витаминов у жителей наиболее выражен недостаток витамина D [5]. Северная зона характеризуется составом природно-климатических

факторов, создающих определенный и существенный риск для возникновения нарушений здоровья лиц, подвергающихся их воздействию. Внутренние и внешние факторы, оказывающие негативное влияние на организм жителей Заполярья, продолжают оставаться предметом для изучения у широкого круга ученых. Недостаточная ультрафиолетовая инсоляция является одним из ключевых условий в патогенезе развития дефицита витамина D на Севере [36]. Среди других факторов риска низкого уровня витамина D важную роль играют низкая температура, нетипичный фотопериодизм (недостаток либо избыток солнечного света), высокая влажность в определенные периоды года, ветреная погода, сухость в морозное время, высокая или нестабильная геомагнитная активность.

Витамин D является жирорастворимым витамином. Некоторые продукты естественным образом содержат витамин D (жирная рыба, яичные желтки, грибы шиитакэ, печень или мясные субпродукты). Однако основным (90% синтеза) путем получения витамина D остается его кожный синтез после ультрафиолетового b-излучения [83]. Холекальциферол (витамин D3) получают из животных источников, а эргокальциферол (витамин D2) – из растений [151]. Холестериноподобный предшественник (7-дегидрохолестерин) в клетках эпидермиса кожи может быть преобразован после УФ-излучения в провитамин D, изомеризующийся в витамин D3. Оба этих витамина биологически малоактивны и требуют ферментативного перехода в активные формы. В первую очередь провитамин проходит стадию гидроксирования в печени до кальцидиола как основной формы витамина D с периодом полувыведения две недели. В почках кальцидиол после гидроксирования переходит в активную форму (кальцитриол) с периодом полувыведения ≤ 6 ч. Этот механизм регулируется главным образом парацитовидными железами и определенными медиаторами (паратиреоидным гормоном, медиаторами гипофосфатемии и гормоном

роста). Процесс гидроксилирования кальцидиола может происходить и вне почек, например, в цитозоле альвеолярных макрофагов, остеобластов, кератиноцитов, а также в тканях лимфатических узлов, плаценты, молочных желез и толстого кишечника. Это свидетельствует о возможной аутокринно-паракринной роли кальцитриола [56].

Активность $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D₃ (1,25-D₃) опосредована его связыванием с рецептором витамина D (лиганд-зависимым фактором транскрипции, принадлежащим к суперсемейству ядерных рецепторов) [66]. Под воздействием солнца секостероид прогормон витамина D подвергается двухэтапному гидроксилированию в печени и почках, затем переходит в биологически гормональную форму 1,25-D₃ [144]. Рецептор витамина D (РВД) был клонирован и секвенирован у млекопитающих и птиц в конце 1980-х годов [99].

В свою очередь, РВД и его лиганд контролируют метаболизм кальция, рост клеток, дифференцировку, антипролиферацию, апоптоз и адаптивные/врожденные иммунные ответы [66, 67, 71, 159, 163]. Недавние исследования показывают, что РВД экспрессируется в различных тканях организма, причем многие из этих тканей изначально не считались тканями-мишенями для 1,25-D₃. Преобразование 25-D₃ в 1,25-D₃ также происходит во многих тканях и клетках, включая кожу, паращитовидные железы, костные клетки, клетки сердечно-сосудистой системы, иммунные клетки и многие другие [178, 179]. Открытие этой аутокринной/паракринной активности 1,25-D₃ заметно повысило научную оценку широкого спектра эффектов 1,25-D₃.

Дополнительные сложности возникли с идентификацией альтернативных путей поступления витамина D и основных активных ферментов, которые производят другие естественные метаболиты витамина D, причем некоторые из них демонстрируют мощную активацию РВД [60, 179]. Нарушение регуляции функции РВД может привести к тяжелым заболеваниям, таким как рак, псориаз, рахит, почечная

остеодистрофия и аутоиммунные нарушения (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, диабет 1 типа) [135].

Несмотря на большое количество потенциальных терапевтических возможностей для применения, клиническое использование нативного гормона 1,25-D₃ ограничивается методом рекальцификации мягких тканей. Однако были разработаны синтетические аналоги и некоторые высокоактивные и не кальциемические лиганды РВД, которые нашли клиническое применение в стандартном местном лечении псориаза, вторичного гиперпаратиреоза или остеопороза [95].

Системное понимание о процессе передачи сигналов витамина D существует уже несколько столетий, учитывая, что описание рахита было впервые выполнено в XVII веке [80]. Это заболевание возникает из-за нарушения минерализации костей вследствие недостаточной передачи сигналов через рецептор витамина D (NR1H1/РВД) [41].

РВД является членом суперсемейства ядерных рецепторов типа II, который связывает активный гормон 1 α ,25(ОН)₂-D₃. Несколько особенностей того, как функционирует РВД, важны с точки зрения системной биологии [110, 161].

Особенностью рецепторов типа II, таких как РВД, является то, что независимо от лиганда рецептор в значительной степени связан с геномом, ассоциированным с цис-регуляторными элементами (CRE), а это может оказывать репрессивное действие, которое устраняется активацией лиганда, приводящей к геномному перераспределению и трансактивации [100, 147].

Кроме того, с системной точки зрения интерес представляет то, что РВД по-разному взаимодействует с рядом белков. Во-первых, он гетеродимеризуется с RXR (NR2B1/RXR α , NR2B2/RXR β , NR2B3/RXR γ), который также является центральным димерным партнером для других рецепторов II типа, включая рецепторы ретиноевой кислоты

(NR1B1/RAR α , NR1B2/RAR β , NR1B3/RAR γ) и рецепторы, активируемые пролифераторомпероксисом (NR1C1/PPAR α , NR1C2/PPAR β , NR1C3/PPAR γ) [110].

Во-вторых, РВД взаимодействует с рядом белков-корегуляторов, таких как коактиваторы и корепрессоры, которые играют роль антагонистов в контроле локальной структуры хроматина, а также с компонентами комплексов SWI/SNF для ремоделирования позиционирования нуклеосом и другими ферментами, такими как хеликазы [137, 188] и факторы сплайсинга [95], которые также облегчают транскрипцию.

Вместе с тем РВД участвует в белок-белковых ДНК-взаимодействиях, например, в реакциях с факторами транскрипции и в трансрегуляторном механизме регуляции транскрипции. Наконец, появляются доказательства того, что РВД, как и другие ядерные рецепторы [171], функционально взаимодействуют с длинными не кодирующими РНК (днРНК) для контроля экспрессии генов путем непосредственного воздействия на ДНК-окружение или другие РНК-связывающие белки [84]. Действительно, одна такая днРНК, активатор стероидных рецепторов, коиммунопреципитирует с коактиватором NCOA1/SRC1 и может функционировать в более широком смысле как каркас для комплексов NR [171].

Наконец, для полноценной цепи в передаче сигналов РВД центральное значение принадлежит образованию лиганда $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, уровни которого динамически контролируются с точки зрения синтеза предшественника $25(\text{OH})\text{-D}_3$, который удерживается в относительно узком диапазоне в сыворотке и, при снижении его уровня, можно увидеть признаки дефицита в системе РВД. Различные метаболические стадии, ведущие к образованию $25(\text{OH})\text{-D}_3$, активного лиганда $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ и ряда метаболитов, которые в конечном итоге приводят к его катаболизму, жестко контролируются ферментативными реакциями как эндокринного, так и тканеспецифического местного интракринного характера [55].

Серьезный дефицит витамина D может вызвать рахит у младенцев и детей, остеопороз у взрослых, хотя в большинстве развитых стран эти заболевания встречаются редко [22]. Однако субклинический дефицит витамина D более распространен и может быть связан с остеопорозом и более высокой частотой переломов вследствие падений. Костная масса увеличивается примерно в 40 раз от рождения до взрослого возраста, при этом 90% пиковой костной массы достигается к 30 годам [98].

Детство и подростковый возраст являются критическими периодами для отложения минералов в костях [193]. Комитет общественного здравоохранения ВОЗ в 2010 году пришел к выводу, что прием кальция у здоровых детей не приводит к значительному снижению частоты переломов [107]. Здоровая сбалансированная диета, обеспечивающая рекомендуемое потребление кальция, превосходила обычные добавки кальция [193]. Однако из-за ограниченности естественных пищевых источников витамина D и недостаточного пребывания на солнце у большинства детей и подростков необходимы добавки витамина D.

В международных рекомендациях не встречается указание на необходимость скрининга уровня витамина D, кроме детей из групп риска (низкий рост, нарушение моторики или немотивированная раздражительность) и пациентов с ограниченным уровнем инсоляции или повышением щелочной фосфатазы более 500 МЕ/л (новорожденные) и 1000 МЕ/л (до 9 лет) [68].

Поскольку витамин D необходим для гомеостаза кальция и костного метаболизма, стоит обсудить влияние приема витамина D с целью профилактики переломов и травм, так как в отношении этого доказательства противоречивы. Несколько метаанализов показали снижение риска переломов у пожилых людей после восполнения запасов витамина D в дозах 700–1000 международных единиц (МЕ) в день (относительный риск (ОР) около 20%), особенно у лиц с исходно низким уровнем витамина D [174]. В ходе метаанализа, проведенного в 2007 году,

продемонстрировано, что комбинированный подход (800 МЕ витамина D плюс 1200 мг кальция в день) более эффективен в снижении частоты переломов шейки бедра и смертности у стационарных пациентов [113].

Однако последующие обзоры показали, что витамин D сам по себе или в сочетании с кальцием существенно не снижает риск падений и переломов у лиц, проживающих в домах престарелых. Кроме того, комбинированная терапия витамином D и кальцием может увеличить частоту образования камней в почках. Другое крупное исследование К.М. Sanders и соавт. обнаружили еще более высокий риск падений и переломов при использовании высоких доз витамина D (однократная высокая доза 500000 МЕ ежегодно, что приводит к хроническому повышению уровня 25(OH)D в сыворотке более 40 нг/мл), поэтому следует избегать прерывистого режима высоких доз [166].

Как упоминалось выше, РВД присутствуют по всему телу, включая антигенпрезентирующие клетки, с известным прямым влиянием на врожденный и адаптивный иммунитет. Ряд работ показывает, что существует взаимосвязь между дефицитом витамина D и рядом заболеваний:

- Туберкулез. Существует связь между дефицитом витамина D и туберкулезом [10, 153]. В 2008 году сообщалось, что УФ-излучение оказывает благотворное влияние на терапию туберкулеза [140]. Однако G. Martino и соавт. пришли к выводу, что добавление витамина D не показало значительного улучшения клинических результатов [141].

- Инфекции дыхательных путей. Метаанализ 25 исследований, проведенных в 2018 году, показал снижение частоты острых инфекций дыхательных путей после приема витамина D, что более значимо у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (<10 нг/мл) [139].

- Астма. В перекрестном исследовании наблюдался уровень 25(OH)D между астмой и здоровыми группами [76]. Было показано, что концентрация витамина D прямо коррелирует с соотношением объема

форсированного выдоха/форсированная жизненная емкость легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) и предсказывает ОФВ1, а это означает, что более низкий уровень 25(ОН)D в большей степени связан с астматическим статусом. Кокрановский систематический обзор 2016 года задокументировал, что добавка витамина D оказывает положительное влияние на снижение риска обострения астмы, требующего системных глюкокортикоидов, и риска как минимум одного обострения, требующего посещения отделения неотложной помощи или госпитализации, или того и другого [138].

- Атопический дерматит. Метаанализ, проведенный M.J. Kim и соавторами, показал, что уровень 25(ОН)D в сыворотке был ниже у пациентов с данным заболеванием [120]. Напротив, другой систематический обзор 2012 года не показал значительного улучшения клинических исходов (зуд, потеря сна, количество обострений или потребность в дальнейшей терапии) после введения витамина D [63].

1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) также действует как ингибитор созревания дендритных клеток, что снижает активацию приобретенного иммунитета и может повышать риск аутоиммунных заболеваний [79], таких как диабет 1 типа, рассеянный склероз и воспалительное заболевание кишечника [83]. Однако рекомендации по приему препаратов витамина D при аутоиммунной патологии отсутствуют, поскольку данные о взаимосвязи между его уровнем и этими заболеваниями отчасти противоречат друг другу.

Важно отметить, что при добавлении препаратов витамина D повышается риск развития его гипервитаминоза, который обычно возникает при уровне 25(ОН)D в сыворотке выше 100–150 нг/мл [68]. При длительном воздействии солнечного света не образуется избыточного количества витамина D₃ из-за фотопревращения провитамина D₃ и витамина D₃ в его неактивные метаболиты [115]. Острая интоксикация витамином D в основном связана с гиперкальциурией и гиперкальциемией, с симптомами спутанности сознания, полидипсией, полиурией,

анорексией, рвотой и мышечной слабостью. Хроническая интоксикация витамином D может привести к нефрокальцинозу, деминерализации костей и даже боли.

Имеются данные о негативном влиянии дефицита витамина D на состояние здоровья пациентов в пожилом возрасте. Хотя данная проблема до сих пор остается малоизученной. Так, распространенность дефицита и недостаточности витамином D в возрасте старше 60 лет в разных регионах нашей страны составляет от 50 до 100% (в среднем 85%). В пожилом возрасте в связи с возрастными физиологическими изменениями потребность в витамине D может увеличиваться. Она может достигать 4000 МЕ/сут. [34].

Дефицит витамина D взаимосвязан с функциональным статусом у пожилых пациентов. Для предотвращения риска переломов доказана эффективность применения витамина D в сочетании с препаратами кальция, что говорится в метаанализах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований последних лет [23].

К сожалению, в настоящее время роль витамина D в профилактике падений и синдрома старческой астении недостаточно описана. Предполагают, что положительный эффект витамина D может быть связан с воздействием на рецепторы в скелетных мышцах [169]. В метаанализе, который основывался на 8 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях, отмечено, что приём витамина D в дозе от 700 МЕ в день снижает риск падений [69].

Прием витамина D увеличивает плотность костной ткани и снижает потерю костной массы. В связи с чем, прием витамина D снижает риск перелома шейки бедра на 18%, а риск любого перелома - на 20%. Однако, эффект от приема витамина D для профилактики переломов зависит от дозы. Экспериментально установлена, что такая доза должна быть равна более 482 МЕ витамина D в день.

Установлены В взаимосвязи между уровнем витамина D физической активностью и наличием синдрома старческой астении у пожилых [180]. Участники с дефицитом и недостаточностью витамина D в сравнении с достаточным уровнем витамина D имели более низкие результаты скорости ходьбы и высокий риск падений [126]. Витамин D оказывает большее влияние на функциональные параметры, а не на мышечную силу, в связи с участием его в процессах двигательной активности.

До сих пор вопрос об оптимальной концентрации витамина D для поддержания мышечной функции остается не решенным. Так имеются данные о том, что в пожилом возрасте оптимальная концентрация витамина D должна быть не менее 20 нг/мл, в то время как для людей более молодого возраста более 30 нг/мл [146].

Имеются публикации в которых говорится об независимом влиянии синдрома старческой астении и ожирения на снижение концентрации витамина D. Так, говорится о том, что уровень витамина D значительно снижен у пожилых и не зависит от выраженности синдрома старческой астении и повышенной массы тела [170].

В ряде исследований подчеркивается, что есть взаимосвязь между снижением уровня витамина D и выраженностью ожирения. Это может объясняться депонированием витамина D жировой тканью, в связи с чем, отмечается снижение его в крови [156].

Для пожилых пациентов с синдромом старческой астении характерно саркопеническое ожирение, которое проявляется снижением мышечной массы и силы на фоне повышенного накопления жировой ткани [53]. Под влиянием гиподинамии и высокого содержания глюкозы, в мышечной ткани проявляются адипоциты на основе сателлитов, что приводит жировой инфильтрации мышц, а значит способствует снижению мышечной массы и мышечной силы, а также увеличению жировой массы.

Таким образом, саркопеническое ожирение у пожилых людей с синдромом старческой астении является фактором, ухудшающим дефицит витамина D.

Имеются данные об наличии обратной связи между уровнем витамина D и признаками депрессии у пожилых жителей Европейского Севера России. Низкий уровень витамина D был независимо связан с более высокими шансами проявления признаков депрессии, даже после корректировки на связанные с депрессией социально-экономические факторы [25].

У пожилых пациентов с синдромом старческой астении наиболее часто развивается дефицит витамина D, что обусловлено сниженным питанием, меньшим пребыванием на солнце, а также с уменьшением синтеза кальцитриола из-за уменьшения процессов гидроксирования в почках.

С повышенным риском развития онкологической патологии связан дефицит витамина D. Имеются такие исследования по колоректальному раку и раку молочной железы [97, 133].

Имеются данные о том, что дефицит витамина D повышает риск смерчно-осудистой патологии и смертности от неё [130].

В одном из исследований говорится о том, что достаточный уровень витамина D способствует снижению риска переломов костей, синдрома падений, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистой и онкологической патологии [73].

Имеются исследования, говорящие о взаимосвязи уровня витамина D с функциональными нарушениями и когнитивными расстройствами. Так, у лиц с выраженным дефицитом витамина D наблюдались более низкие показатели по тесте Mini-Cog, шкалы Лоутона и индекса Бартел, и более высокие на шкале падений Морсе. Имеются положительные корреляции между уровнем витамина D и минеральной плотностью кости [48].

1.2. Эпидемиология, патогенез и терапия остеоартрита

Чтобы исследовать глобальные тенденции заболеваемости патологии опорно-двигательного аппарата с 1990 по 2017 год, Z. Jin и его коллеги [115] использовали данные Global Burden of Disease и обнаружили, что ОА, в отличие от боли в пояснице и боли в шее, имеет ежегодное глобальное увеличение на 0,32% от стандартизованного по возрасту уровня заболеваемости, что составляет приблизительно 9% за 28-летний период [195].

Важно отметить, что без стандартизации по возрасту старение населения мира приводит к гораздо большему увеличению абсолютного числа новых случаев ОА (авторы указывают на 102% увеличения от общего уровня заболеваемости в период с 1990 по 2017 год). Эта последняя цифра очень актуальна для растущей проблемы ОА для здравоохранения и общества во всем мире [33]. Wu D. и соавт. [196] провели анализ данных, который подтверждает эту закономерность в Китае. Хотя сравнительный анализ тенденций заболеваемости ОА между странами и регионами важен, измерение заболеваемости, как известно, затруднено, и по-прежнему не хватает оценок из сопоставимых источников, данных в развивающихся странах, на которые можно уверенно опираться в своих выводах [118].

В то время как предыдущие анализы сообщали об увеличении нагрузки на здравоохранение при ОА, A. Kiadaliri и M. Englund [118] проспективно наблюдали за пациентами с новым диагнозом ОА коленного сустава для изучения временных траекторий результатов. Они провели сопоставимое пролонгированное исследование на основе регистров в Швеции (n=16888). Связав несколько шведских регистров здравоохранения, профессионального и социального страхования, они использовали методы с поправкой на раннюю выживаемость для оценки 5-летнего возрастающего эффекта ОА коленного сустава у пациентов. По сравнению с контрольной группой без ОА по возрасту и полу, пациенты с

ОА коленного сустава в среднем проходили значительно больше медицинских консультаций приема медикаментов и более длительный период нетрудоспособности [77].

Ряд заметных исследований предоставил знания о связи между профессией и ОА [155, 157, 189, 190]. Так, например, систематический обзор X. Wang и др. [189] объединил 80 исследований (17 млн участников) и выявил девять конкретных профессий, связанных с ОА коленного сустава: фермер, строитель, слесарь, укладчик полов, плотник, шахтер, домработник, работник сферы услуг и ремесленник. Потенциальными механизмами были более высокие воздействия поднятия тяжестей на работе, стояния на коленях, лазания, приседания и стоячего положения.

В дополнение к синтезу опубликованных обзоров, объединение данных на индивидуальном уровне из нескольких сопоставимых исследований может позволить более точно и подробно исследовать ассоциации, включая анализ по признаку пола и образу жизни. Сообщено о более сильной (хотя и несовместимой между когортами) связи между тяжелым физическим трудом и риском будущего ОА коленного сустава у мужчин, чем у женщин. Интересно, что в новом исследовании, изучавшем ассоциацию профессиональной деятельности и удобства обуви с рентгенологическим ОА первого плюснефалангового сустава, не было обнаружено значимых ассоциаций, однако небольшой размер выборки (n=209) и широкие доверительные интервалы предполагают низкую точность и необходимость более крупных исследований [50].

Морфологическая картина представляет важное значение для риска развития ОА, особенно в тазобедренном суставе. М.М.А. Van Buuren с соавт. [183] в систематическом обзоре девяти пролонгированных исследований (6483 случая) показали, что формы, связанные с дисплазией вертлужной впадины, деформацией кулачкового типа и ретроверсией/избыточной антеверсией вертлужной впадины, наиболее последовательно проявлялись как независимые ассоциации с

возникающим или прогрессирующим ОА тазобедренного сустава. В то время как другие морфологические особенности только увеличивали риск ОА тазобедренного сустава.

Большое ретроспективное исследование ($n = 383117$), проведенное J.E. Black и его коллегами [70], было новаторским в прогнозировании риска впервые выявленного ОА через пять лет в любом суставе с использованием рутинных канадских данных электронной медицинской карты первичной медико-санитарной помощи. Полученная модель прогнозирования (площадь под ROC-кривой = 0,84) основывалась всего на пяти предикторах: возраст, пол, индекс массы тела, предшествовавшая травма ноги и остеопороз. Можно ожидать увеличения количества приложений, разработанных по принципу машинного обучения для клинических, визуализационных и других биомаркеров ОА с использованием таких больших наборов данных.

Для лечения ОА в настоящее время используют клеточные методы, позитивно влияющие на восстановление хряща. Среди таких методов можно отметить лечение стволовыми клетками [62, 121]. Отсутствие достаточных рандомизированных клинических исследований стволовых клеток является проблемой для получения надежных выводов относительно клинической эффективности терапии стволовыми клетками. В литературе есть только 3 новых небольших рандомизированных клинических исследования по терапии стволовыми клетками [127, 167, 168].

S.H. Kim и соавт. [121] рассматривали внутрисуставные инъекции мезенхимальных стволовых клеток при ОА коленного сустава, исследовали клинические проявления болевого синдрома и морфологического статуса ОА. Обнаружили, что снижение интенсивности болевого синдрома через 6-12 месяцев было статистически значимым.

Ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжили поиск новых фармакотерапевтических средств при ОА [167].

Интерлейкин-1 β является критическим цитокином, участвующим в процессе ОА, однако неизвестно, имеет ли клиническую эффективность при ОА его ингибирование. М. Schieker и его коллеги [167] исследовали время до первой полной замены коленного или тазобедренного сустава. Частота случаев замены суставов была ниже в группах канакинумаба по сравнению с плацебо: 0,31 и 0,54 случая на 100 человеко-лет соответственно. Эти исследовательские данные свидетельствуют о том, что ингибирование IL-1 β существенно снижает показатели протезирования и может указывать на купирование симптомов, которые являются причиной обращения пациентов. Однако важно отметить, что выборка была отобрана для выявления заболеваний сердца и системного воспаления, а не ОА как такового. Поэтому потребуется дальнейшая аналитика, чтобы понять важность лечения пациентов с подобным фенотипом.

В руководствах по ОА для лечения этой патологии в коленном суставе людям с избыточной массой тела или ожирением рекомендуется снижение массы тела, хотя потеря массы тела, как известно, бывает затруднительной [28, 42, 51, 59]. Фармакотерапия является одним из потенциальных инструментов, которые могут способствовать снижению веса. Лираглутид (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1), принимаемый в дозе 3 мг в день, был изучен в рандомизированном клиническом исследовании с участием 156 человек с избыточной массой тела и ОА коленного сустава после программы снижения веса, сопровождавшейся диетой [101]. Группа, принимавшая лираглутид, достигла дополнительной потери массы тела по сравнению с контрольной группой.

Предполагается, что интерлейкин 6 (IL-6) играет важную роль в структурных повреждениях при ОА [86, 162]. Тоцилизумаб (антитело к рецептору ИЛ-6) исследовали у 83 пациентов с симптоматическим ОА кисти. Однако две внутривенные инфузии тоцилизумаба по 8 мг с

интервалом в четыре недели были не более эффективны, чем плацебо, для облегчения болевого синдрома через шесть недель, и авторы анонсировали будущие долгосрочные исследования. В некоторых исследованиях рассматривались существующие фармакотерапевтические агенты, используемые при других ревматологических состояниях. Так, колхицин (противовоспалительное средство, используемое при подагрическом артрите) исследовали у 64 взрослых с симптоматическим ОА кисти. 1 мг колхицина в день в течение 12 недель не эффективен для снижения боли, количества пораженных суставов или увеличения силы захвата. Внутривенное введение золедроновой кислоты, бисфосфоната, используемого при заболеваниях костей и ранее показавшего, что он уменьшает разрушение хряща у животных за счет ингибирования резорбции субхондральной кости, было исследовано у взрослых с симптоматическим ОА коленного сустава [74].

Небольшое, исследование по дополнительной и альтернативной терапии, проведенное Z. Wang и его коллегами [189], продемонстрировало терапевтическую эффективность экстракта *Curcuma longa* в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОА коленного сустава и выпотным синовитом. Авторы обнаружили, что применение препарата после 12 недель уменьшало болевой синдром. При этом частота нежелательных явлений была одинаковой между группами, и авторы сослались на необходимость более крупных многоцентровых испытаний для дальнейшей оценки клинической значимости.

Авторы национальных и международных руководств неоднократно подчеркивали необходимость дополнительных исследований ОА, поражающего не только коленные и тазобедренные суставы [24, 40, 101, 200]. Опять же, большинство недавних опубликованных исследований было посвящено ОА коленного сустава с небольшим количеством работ, изучающих терапию ОА кистей и стоп [122].

Хотя при ОА основания большого пальца рекомендуются обучение, укрепляющие упражнения, шинирование и местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), размер их индивидуального эффекта невелик, и неизвестно, приводит ли комбинированная консервативная терапия к положительному клиническому результату [3, 4, 19]. L.A. Deveza и его коллеги [88] провели исследование (n = 204) для изучения эффективности этих методов лечения. По итогам исследования, функция кисти значительно улучшилась в группе комбинированного вмешательства. Обе группы показали одинаковое уменьшение болевого синдрома спустя шесть недель терапии со значительно более выраженным уменьшением боли через 12 недель в группе комбинированной терапии. В пользу эффективности комбинированной консервативной противовоспалительной терапии свидетельствуют также исследования В.В. Косарева и С.А. Бабанова [16].

Каждый 2-й пациент старше 50 лет страдает ОА коленных или тазобедренных суставов, и это напрямую связано с увеличением нагрузки на здравоохранение. Накопленные данные о коморбидном профиле больных ОА диктуют необходимость выделения фенотипов заболевания для оказания персонализированной помощи. Дифференциального подхода требуют и отдельные клинические проявления ОА: лечение болевого синдрома должно проводиться с учетом психоэмоционального профиля пациента и возможности вовлечения в процесс ноцицептивных путей. Вместе с тем из-за неоднозначности существующих клинических рекомендаций большинство экспертов отмечают ряд сложностей при назначении лечения больным ОА.

В резолюции представлено согласованное мнение экспертов об алгоритмах ведения больных ОА, начиная с первичного звена, с поэтапным подключением смежных специалистов. Рассмотрены некоторые вопросы персонализированного подхода в зависимости от

наличия коморбидной патологии и степени выраженности отдельных симптомов заболевания. Отмечена перспективность комбинированного использования фармакологических и немедикаментозных методов лечения; сделан акцент на важности проведения реабилитационных мероприятий на первом этапе оказания помощи больным ОА, задолго до развития структурных изменений. Предложенные алгоритмы ведения больных можно рассматривать как основу для будущих рекомендаций ведения пациентов с данной патологией [3].

Возрастными изменениями в той или иной степени подвержены большинство внутриклеточных структур долгоживущих клеток. Известно, что длительность существования некоторых из таких структур меньше продолжительности жизни клеток. По-видимому, старение все же не стоит отождествлять с программируемой смертью клеток (апоптозом), поскольку значительное число клеток долго сохраняют жизнеспособность, теряя лишь способность к репродукции ДНК. Возрастные изменения наблюдаются в суставном хряще. Обызвествление или даже окостенение хрящей. Суставной хрящ изменяется на протяжении всей жизни пациентов. Первые очаговые дегенеративные изменения в суставном хряще появляются ко времени зрелости скелета и прогрессивно нарастают с возрастом [20].

Накопленные в течение последних лет знания о роли врожденного иммунитета и воспаления в патогенезе ОА позволяют по-новому рассматривать его сущность. ОА – это расстройство с вовлечением диартрозных суставов, характеризующееся клеточным и внеклеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, инициированными микро- и макротравмами, которые активируют неадекватные восстановительные реакции, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета [59]. В основе морфологических изменений при ОА лежит прогрессирующая дегенерация суставного хряща. Патология

хряща на клеточном и тканевом уровне характеризуется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ), обусловленным изменениями метаболической активности хрящевых клеток – хондроцитов. Преобладающие воспалительные сигналы тормозят процессы синтеза ВКМ и способствуют увеличению продукции хондроцитами ферментов деградации матрикса, в том числе ММП, аггреканиз и других протеаз, разрушающих хрящевую ткань. Неотъемлемой частью патологического процесса при ОА являются изменения в костной ткани, в частности в субхондральной ткани. Они характеризуются нарушением ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем. Дефицит витамина D как фактор риска.

В патогенезе ОА задействован большой арсенал разнообразных клеток и биологически активных субстанций, главным образом клеток врожденного иммунитета – макрофагов и моноцитов, а также провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, -6, -2, -7, -15, -21), ММП, адипокины, молекулы адгезии, оксид азота, NF- κ B, медиаторы простагландинов, факторы роста, костные морфогенные белки, нейротрансмиттеры и др. Исследованиями установлено, что дефицит витамина D является фактором риска и прогрессирования ОА. OAI (OsteoArthritis Initiative) – крупнейшее и наиболее полное 4-летнее наблюдательное эпидемиологическое исследование с участием 4796 человек с ОА коленных суставов – показало, что лица с дефицитом витамина D (сывороточный 25[ОН]D).

Изменения при ОА носят симметричный характер. Рентгенологическая симптоматика в большей степени ассоциируется с контралатеральными суставами, чем с изменениями в суставах другой локализации. Гонартроз и коксартроз обычно взаимосвязаны с ОА суставов кистей, при этом более выраженная ассоциация наблюдается между суставами кисти и коленными суставами, нежели суставами кисти и

тазобедренными суставами. Лучезапястные, локтевые, пястно-фаланговые и плечевые суставы поражаются при ОА менее вероятно и часто подтверждают наличие вторичного ОА или другой диагноз. Наиболее информативным симптомом является сужение суставной щели, которое отображает уменьшение объема суставного хряща. Вторым обязательный признак – остеофиты, которые представляют собой костные разрастания. Они обычно располагаются на краях суставных поверхностей. Третий, основной, рентгенологический симптом – субхондральный остеосклероз. Этот признак обычно определяется в продвинутой стадии ОА, причем чем шире зона субхондрального остеосклероза, тем более выражены клинические признаки заболевания [3].

Патогенез ОА включает поражение всех компонентов сустава, в том числе хряща, связок, субхондральной кости, синовиальной оболочки, капсулы, околосуставных мышц [35]. При этом активируются патологические гиперрегенеративные ответы и провоспалительные пути в тканях [188]. Наблюдается увеличение заболеваемости ОА, в том числе в Российской Федерации количество пациентов составляет более 5 млн человек [35]. ОА имеет высокое медицинское и социальное значение вследствие его распространенности и высокой частоты инвалидизации пациентов с данной патологией, а также высокой коморбидности заболевания у пожилых пациентов, что приводит к сложностям подбора эффективной терапии.

Установлена прямая взаимосвязь клинического течения ОА и возраста пациента [47]. Выявлена прогностическая значимость витамина D в отношении риска развития обострения у пациентов с ОА старше 60 лет в медицинских учреждениях г. Самары [11]. В целом обнаружена высокая (86,4%) частота гиповитаминоза D среди пожилых людей московскими исследователями [39]. Сделан вывод о целесообразности включения витамина D в комплексную терапию ОА у пациентов с данной патологией [12].

Британскими исследователями говорится о высокой распространенности дефицита витамина D у большой группы пожилых пациентов с запущенными стадиями ОА коленного сустава, которым запланировано тотальное эндопротезирование сустава. Установлено, что низкое потребление витамина D с пищей и уровни 25(OH) D₃ связаны с повышенным риском развития ОА коленного сустава, а также в нескольких исследованиях обнаружена связь с прогрессированием рентгенологического ОА. Прием добавок с витамином D может улучшить уровень витамина D, но влияние на результат после тотального эндопротезирования коленного сустава требует дальнейших исследований [58].

Как видно из представленных данных, проблема влияния витамина D на течение и прогноз ОА мало изучена у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического климата. Требуется более детальные исследования взаимосвязи уровня витамина и наличия патологии, а также ее выраженности и симптоматики.

1.3. Роль дефицита витамина D в возникновении и прогрессировании остеоартрита

В арктических регионах наблюдаются проблемы со здоровьем даже у людей, не имеющих заболеваний. Также в таких регионах статистически преобладают заболевания и травмы, связанные с воздействием низких температур ($\approx 66\%$ от всех нозологий). К данной категории, кроме обморожений и простудных заболеваний, относятся такие патологии, как артралгия, полиостеоартроз, дерматиты, болезни мочеполовой, дыхательной и сердечно-сосудистой системы. При этом заболевания опорно-двигательной системы и патология соединительной ткани в зоне арктических широт распространены в несколько раз больше, чем в умеренно-климатической зоне и средних широтах [41].

Современная теория кальциевого обмена показывает, что уровень витамина D влияет на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования, а это, в свою очередь, указывает на взаимосвязь дефицита витамина D и заболеваний костно-суставной системы [11, 176]. ОА является частым заболеванием опорно-двигательного аппарата, которое широко встречается в когорте пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Сведения Федеральной службы государственной статистики подтверждают, что среди взрослого населения Мурманской области ОА распространен у 46,6 человек на 1000 [27].

В настоящее время имеются данные о влиянии дефицита витамина D на течение и прогноз ОА. Так, имеются публикации в которых говорится о том, что дефицит витамина D, наряду с такими факторами риска как ожирение, пожилой возраст, предшествующие травмы, играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА [6, 50, 181]. Между тем изучение роли витамина D более важно, потому что устранение дефицита витамина D может дать дополнительные преимущества в отношении некоторых аспектов жизни пожилых людей, таких как остеопороз, мышечная сила и профилактика переломов [54, 186].

Текущие данные подчеркивают возможную роль дефицита витамина D в этиопатогенезе ОА. Следовательно, если уделять больше внимания терапии с назначением добавок витамина D, то можно влиять на уровень распространенности или замедление прогрессирования ОА [103].

Как известно, остеобластные клетки и хондроциты экспрессируют рецепторы витамина D, а витамин D играет роль в регуляции гипертрофии хондроцитов, пролиферации и минерализации кости [106, 134]. Кроме того, активированный витамин D способствует выработке протеогликанов, остеокальцина, а также щелочной фосфатазы для поддержания физиологического состояния хрящей [181]. Таким образом, состояние,

ассоциированное с дефицитом витамина D, может привести к усилению риска дегенерации хряща коленного сустава [96, 129].

Болевой синдром, а именно усиление болей в коленных суставах, ухудшение качества жизни, резорбция хряща, ухудшение и прогрессирование рентгенологической стадии ОА, связан с дефицитом витамина D [54]. Дефицит витамина D и ОА распространены среди населения в целом, и оба состояния связаны с ухудшением качества жизни, особенно у пожилых людей [203]. В частности, связь витамина D с болевой сенсibilизацией и метаболизмом в костях и хрящах подразумевает, что введение добавок с витамином D будет полезно при лечении ОА, особенно пожилым людям, у которых более вероятен дефицит витамина D [195].

До сих пор связь между витамином D и болью в коленях, ухудшением двигательных функций, снижением качества жизни, частотой и прогрессированием рентгенологических симптомов ОА изучалась во многих интервенционных и обсервационных исследованиях, но результаты противоречивы и не приводят к единому выводу [104].

Систематический обзор и метаанализ 81 обсервационного исследования с 50834 участниками выявил значительно более низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с болевым синдромом, артритом, мышечной болью и хронической разлитой болью [109]. Другой метаанализ 12 исследований выявил связь между уровнями 25(ОН)D в крови менее 8-10 нг/мл и хроническим болевым синдромом в суставах [184]. В одном крупном поперечном исследовании пациенты с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови 15 нг/мл или менее имели более высокий риск возникновения болевого синдрома, включая распространенную боль, по сравнению с пациентами с более высоким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови [143]. Низкий уровень витамина D в сыворотке также связывался с ОА и сопутствующим болевым синдромом, особенно при поражении кисти и бедра [128].

Результаты крупного пролонгированного популяционного когортного исследования пациентов с ОА показали связь между исходным уровнем 25(ОН)D менее 25 нмоль/л и возникновением боли в колене или усилением боли в колене в течение пяти лет наблюдения [152]. Тем не менее в когортном исследовании в Хартфордшире связь между низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и болью почти не обнаружилась [75], а в двух небольших перекрестных исследованиях не было обнаружено связи между дефицитом витамина D и болью при ОА.

Однако в обоих исследованиях не удалось сравнить уровень 25(ОН)D в сыворотке у пациентов с контрольной группой, и более 90% исследуемой популяции в обоих исследованиях имели дефицит витамина D [67]. Несколько обсервационных исследований связывают дефицит витамина D с развитием и прогрессированием рентгенологического ОА и ухудшением качества жизни [82, 103, 105, 112, 113].

Низкий уровень витамина D в сыворотке крови также является определяющим фактором развития серьезных заболеваний, а у пожилых людей он представляет собой независимый фактор риска возникновения переломов [82, 116, 129].

Достоверно известно, что некоторые клинические проявления, такие как мышечная боль и слабость, трудности при ходьбе и подъеме по лестнице, а также общая потеря мышечной массы, активная повседневная нетрудоспособность, особенно у пожилых людей, связаны с дефицитом витамина D [123]. Этот вопрос изучался в ряде обсервационных исследований. В большом исследовании у взрослых в возрасте от 77 до 100 лет, проживающих вне дома, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл был связан с более низкой физической работоспособностью и более распространенной инвалидностью. В этом исследовании исходный дефицит витамина D был предиктором инвалидности в течение трех лет наблюдения [108].

Аналогичная связь между витамином D и качеством жизни была показана у участников пятого Корейского национального обследования состояния здоровья и питания в возрасте 50 лет и старше. В этом исследовании уровень 25(OH)D в сыворотке менее 10 нг/мл был в значительной степени связан с низким качеством жизни [119, 120]. Кроме того, плохая функция колена, двигательные дисфункции и снижение физической работоспособности также ассоциировались с дефицитом витамина D [119, 129, 141, 199].

У пожилых женщин и мужчин, проживающих в сообществе, дефицит витамина D связан с ухудшением координации и меньшей силой, меньшей продолжительностью ходьбы, слабостью нижних и верхних конечностей и меньшей выносливостью [177]. Большое 3-летнее наблюдение с участием 1234 мужчин и женщин старше 65 лет показало, что уровни 25(OH)D в сыворотке ниже 10 нг/мл и 10–20 нг/мл являются предикторами будущего снижения физической работоспособности [200].

Результаты исследований по взаимосвязи между витамином D и рентгенологическими отклонениями противоречивы [155]. Это связано с тем, что исследуемая популяция, исходный уровень 25(OH)D в крови и результаты были разными в ряде исследований. Связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и повышенным риском прогрессирования ОА наблюдалась в четырех пролонгированных исследованиях. Риск прогрессирования, а также ухудшения медиального бедренно-большеберцового ОА был выше у пациентов с более низким уровнем 25(OH)D в сыворотке, чем у лиц с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке [61, 201, 202].

В одном пролонгированном исследовании изменений объема медиального и латерального большеберцового хряща, выполненных с помощью магнитно-резонансной томографии, была обнаружена положительная корреляция с изменениями уровня витамина D в сыворотке в течение 2,9 лет наблюдения [64]. В популяции, участвовавшей в

Роттердамском исследовании, низкое потребление витамина D было связано с повышенным риском усиления рентгенологических признаков ОА, особенно у пациентов с низкой исходной минеральной плотностью костей. В этом исследовании прогрессирование рентгенологического ОА произошло у 5,1% участников.

Результаты трех систематических обзоров и метаанализов выявили связь между низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке и прогрессированием рентгенологической картины ОА [65, 78, 181]. Тем не менее два когортных исследования не обнаружили связи между низким содержанием витамина D в сыворотке крови и развитием ОА крупных суставов в течение периода наблюдения более 10 лет [124, 143]. Более того, два пролонгированных исследования у пациентов с дефицитом витамина D (сывороточный уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл) и еще одно поперечное исследование мужчин и женщин в возрасте от 18 до 74 лет не выявили существенных связей в риске прогрессирования ОА между пациентами с дефицитом витамина D и без него [111, 117].

Механизм, с помощью которого дефицит витамина D может способствовать развитию или ухудшению симптомов ОА, неясен, но его можно объяснить влиянием витамина D на развитие воспалительной реакции, мышечную силу и болевую сенсбилизацию [89, 106, 113, 188, 189].

Существующие данные свидетельствуют о благотворном влиянии высоких доз витамина D на болевой синдром, мышечную силу и качество жизни при ОА [125, 140]. Существует несколько возможных объяснений противоречивых результатов различных клинических испытаний. Такие факторы, как исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке, дозы витамина D, продолжительность лечения, тяжесть ОА и различные показатели результатов в различных исследованиях, могут искажать результаты. Структурные изменения у пациентов с запущенным ОА хуже поддаются лечению по сравнению с пациентами, имеющими легкую форму

заболевания. Кроме того, структурное улучшение требует длительных периодов лечения, а для его обнаружения необходим чувствительный метод, поскольку размер восстановления незначителен, чтобы его можно было обнаружить с помощью обычной рентгенографии или даже МРТ.

1.4. Структура, биохимические функции и метаболизм витамина D

Витамин D представлен в виде двух изоформ: холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). Химически эти изоформы различаются только наличием двойной молекулярной связи между атомами углерода в позициях 22 и 23, а также наличием метильной группы при атоме углерода в позиции 24. Обе изоформы в крови взаимодействуют с белком, связывающим витамин D (VDBP), и поступают в печень, где подвергаются гидроксированию до 25-ОН витамина D, далее транспортные белки переносят его к почечной ткани для повторного гидроксирования до 1,25-ОН витамина D (кальцитриола). Этот механизм в почках регулируется паратгормоном, соматотропным гормоном и пролактином, а при высоких концентрациях фосфатов и кальция подавляется [159].

Пищевыми источниками природных провитаминов D3 и D2 выступают печень, дрожжи, молочные продукты, яйца, рыбий жир. Кроме того, холекальцитриол (D3) синтезируется в эпидермисе при ультрафиолетовом облучении из дегидрохолестерола [137]. Суточная потребность в витамине D составляет 25 мкг, что соответствует 1000 МЕ.

Воздействие ультрафиолетового излучения, вызывающего покраснение кожи до эритематозного состояния, в течение 15–20 мин индуцирует синтез организмом до 250 мкг витамина D. Однако метаболизм провитамина D3 в неактивные метаболиты по механизму обратной связи регулирует кожный биосинтез витамина D3, что предотвращает его избыток [159].

В организме человека витамин D выполняет следующие важные биохимические и физиологические функции [178]:

- регулировка концентрации кальция и фосфатов при помощи индукции синтеза кальций-связывающего белка и компонентов мембранного клеточного транспортера Ca^{2+} -АТФазы;

- угнетение секреции паратиреоидного гормона по принципу обратной связи с синхронным усилением реабсорбции кальция в почках;

- выведение ионов Ca^{2+} из костной ткани через механизм дифференцировки моноцитов и макрофагов в остеокласты, с дальнейшим разрушением костного матрикса и снижением воспроизводства коллагена I типа остеобластами;

- участие в эпигенетическом сигнальном механизме пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе клеток крови и иммунокомпетентных клеток.

Кроме того, витамин D опосредованно влияет на иммуногенез и иммунные реакции, регулирует уровень эндогенных антимикробных продуктов в эпителиальных и лимфоцитарных клетках, а также ограничивает процессы воспаления через уровень продукции цитокинов.

1.5. Остеоартрит у пациентов пожилого и старческого возраста: основные термины, клиническая характеристика, патогенез и методы диагностики

ОА относится к гетерогенной категории заболеваний с различной этиологией и сходными биологическими, морфофункциональными, клиническими проявлениями и исходом [26]. В основе патогенеза этих заболеваний лежит поражение всех компонентов сустава, в том числе хряща, связок, субхондральной кости, синовиальной оболочки, капсулы, околоуставных мышц [90, 91].

В ходе развития ОА происходит клеточный стресс с нарушением внеклеточного матрикса у всех суставных тканей [35]. Эти нарушения происходят на фоне повреждений, что активизирует патологические гиперрегенеративные ответы и противовоспалительные пути в тканях [31].

Изначально патологический процесс формируется на молекулярном уровне и в дальнейшем прогрессирует в анатомо-физиологические нарушения, такие как резорбция костной и хрящевой ткани, костное перестроение, образование остеофитов, воспаление суставной оболочки и т. д.), приводящие к усугублению заболевания.

ОА представляется важной междисциплинарной проблемой, а в последние годы наблюдается увеличение заболеваемости им. Число пациентов с ОА только в Российской Федерации составляет более 5 млн человек [35]. Однако эти данные учитывают только зарегистрированные случаи заболевания, что не отражает истинного количества больных.

Интерес к исследованию ОА обусловлен его высоким медицинским и социальным значением, связанным с повышением роста заболеваемости и высокой инвалидизацией.

Имеются данные о том, что у пациентов с ОА пожилого возраста прогноз течения заболевания зависит от наличия синдрома старческой астении [8, 49]. Старческая астения (СА) – это гериатрический синдром, который проявляется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти 46, [47].

Имеются данные о том, что в возрасте старше 65 лет ОА встречается примерно у 60% пациентов. У пациентов пожилого возраста с ОА как правило имеется 5–7 гериатрических синдромов, наличие которых способствует развитию зависимости в повседневной жизни, потере

мобильности и автономности, прогрессированию старческой астении и увеличению риска смертности [32].

ОА у пациентов пожилого возраста имеет свои особенности [47]. Так, установлена высокая прямая взаимосвязь клинического течения ОА и возраста пациента [38]. Эта связь обусловлена тем, что у пациентов пожилого и старческого возраста особенностью течения ОА является полиморбидность [9].

Важно отметить, что особенностью ОА у пациентов пожилого и старческого возраста является низкая приверженность к лечению [51, 52]. Это главным образом обусловлено мотивацией и финансовыми возможностями пациентов. Гиподинамия у пожилых пациентов является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования заболевания.

При старении и при ОА морфофункциональные изменения хрящевой ткани схожи. Такая возраст-зависимая патология как ОА, остеопороз, саркопения, дорсопатии, являются заболеваниями при которых не существует этиотропной терапии, в связи с тем, что большой вклад в прогрессирование них вносят процессы старения сами по себе, а не факторы риска [131, 154].

ОА относится к заболеваниям с высоким риском развития коморбидных и мультиморбидных состояний [13, 14, 18, 188]. Воспалительная теория патогенеза ОА объясняет взаимосвязь ОА с коморбидными состояниями и механизмы формирования мультиморбидности [13]. Исследования, полученные на больших выборках показывают, что возникновению ОА чаще предшествует фон коморбидных состояний. В то же время, имеется и такой феномен как развитие у больных ОА коморбидных заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, когнитивные расстройства и патология желудочно-кишечного тракта [45, 148].

В клинических рекомендациях “Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике” [1] отмечается, что к

наиболее частой коморбидной патологии при ОА можно отнести: гипертоническую болезнь, ожирение, ИБС, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, ХОБЛ и патологию желудочно-кишечного тракта. Данная коморбидная патология при ОА способствует его прогрессированию. При ОА также часто наблюдаются такие синдромы как: депрессия, диссомнии, когнитивные дисфункции и гиперурикемия.

Многие исследователи отмечают, что для пациентов пожилого возраста с ОА характерен высокий индекс коморбидности. Самая высокая коморбидность ОА в пожилом возрасте имеется с кардиоваскулярной патологией и сахарным диабетом 2 типа. В метаанализе исследований [172, 173] отмечено, что лиц с ОА в 1,2 раза выше вероятность наличия любой сопутствующей патологии, чем у лиц без ОА, и в 2,5 раза выше вероятность наличия сопутствующих заболеваний. Среди коморбидной патологии при ОА наиболее часто встречаются гипертоническая болезнь, сахарный диабет, депрессия, язвенная болезнь, ОНМК. Коморбидные состояния у пациентов с ОА формируют дополнительные сложности при терапии [24].

Имеются данные о том, что при сочетании ОА и синдрома старческой астении, увеличивается риск прогрессирования старческой астении, что увеличивает риск смертельного исхода. Ускорение развития старческой астении связано с тем, что у пациентов идет суммирование функциональных ограничений вследствие ОА и старческой астении [132, 182].

ОА является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистой патологии. Так, на основе данных 5 метаанализов, в которые было включено более 11 тыс. пациентов, отмечены такие неблагоприятные исходы как сердечно-сосудистая смертность, синдром падений и атеросклероз, которые в большой степени взаимосвязаны с ОА [185].

При ОА часто наблюдаются различные гериатрические синдромы, которые оказывают негативное влияние на прогноз для жизни пациентов.

Так, наиболее значимыми с точки зрения взаимовлияния на течение ОА являются: саркопения, мальнутриция, синдром падения, снижение функциональной мобильности, локомоторный синдром, запоры, сенсорные дефициты, когнитивные расстройства, остеопороз, хроническая боль [29, 30, 102, 197].

ОА ассоциирован с рядом гериатрических синдромов: хронический болевой синдром, синдром старческой астении, базовая и инструментальная зависимость в повседневной жизни, когнитивные нарушения, вероятная депрессия и недержание мочи [29].

При ОА наличие гериатрического синдрома существенно ухудшает функциональный статус и физическое функционирование пациентов, что закономерно приводит к ускорению прогрессирования как ОА, так и синдрома старческой астении. У пациентов с ОА и синдромом старческой астении снижается приверженность пациентов к лечению.

Одним из значимых факторов прогрессирования ОА в пожилом возрасте является саркопения. Связано это с тем, что развитие и прогрессирование саркопении определяется процессами асептического воспаления низкой интенсивности и митохондриальной дисфункции миоцитов, что приводит к увеличению концентрации противовоспалительных цитокинов, которые усугубляют воспалительно-дегенеративные процессы в тканях суставов [57, 87].

У пациентов пожилого возраста значительно снижается качество их жизни при наличии хронического болевого синдрома [158, 165]. При наличии болевого синдрома у пациентов ухудшается психический статус (снижается настроение), снижается работоспособность и социальная активность [160, 194]. У пациентов с ОА имеющих хронический болевой синдром, снижается функциональная активность, которая в свою очередь, способствует повышению смертности [136].

В пожилом возрасте у пациентов ОА является основным фактором развития локомоторного синдрома. Так, у пациентов с синдромом

старческой астении наличие ОА значительно повышает риск инвалидизации и смертности [93, 94]. В пожилом возрасте при сочетании ОА и синдрома старческой астении увеличивается риск неустойчивости походки, развития синдрома падений, переломов, саркопении, хронической боли, что ухудшает прогноз продолжительности и качества жизни [145, 149].

Синовит является наиболее частой причиной развития болевого синдрома при ОА у пациентов пожилого возраста. Так, по данным авторов [114] более 60 % пациентов с ОА при развитии болевого синдрома боли имеют выпотной синовит, что способствует резистентности терапии.

Нередко пациенты пожилого возраста с ОА имеют невропатическую боль. Имеются данные о том, что невропатическая боль является характерной для 20-40 % пациентов с ОА. Возникновение невропатической боли вызвано медиаторами субхондральной кости, синтезирующихся при повышенных процессах резорбции [29, 175].

Для пациентов с ОА пожилого возраста часто характерно снижение или дефицит витамина D. В то же время, имеются доказательства того, что при нецелевых значениях витамина D имеется увеличение смертности от сердечно-сосудистой патологии [198]. При дефиците витамина D при ОА имеется увеличение выраженности болевого синдрома [164, 196]. Доказана роль дефицита витамина D для прогрессирования саркопении в пожилом возрасте [85].

Имеются данные о высокой распространенности дефицита витамина D у пожилых пациентов с запущенными стадиями ОА коленного сустава, которым запланировано тотальное эндопротезирование сустава. Низкое потребление витамина D с пищей и его уровни в крови связаны с повышенным риском развития ОА коленного сустава [112].

Выявлена прогностическая значимость витамина D в отношении риска развития обострения у пациентов с ОА старше 60 лет в медицинских учреждениях г. Самары [11]. Также обнаружена высокая (86,4%) частота

гиповитаминоза D среди пожилых людей московскими исследователями [39].

Имеются данные о целесообразности включения витамина D в комплексную терапию ОА пациентов с данной патологией [12, 81]. Отмечено, что добавки с витамином D значительно улучшили уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, а также понизили степень тяжести и оценку боли у пациентов с ОА. Самое главное, что добавки с витамином D показали улучшение общего состояния здоровья пациентов с ОА, что подчеркивает роль добавок с витамином D в лечении ОА [176].

Таким образом, анализ литературного обзора показал, что проблема влияния витамина D на течение и прогноз ОА пока остается мало изученной у пациентов пожилого и старческого возраста. При этом в отношении пациентов, проживающих в условиях Арктического климата, данные практически отсутствуют. В связи с чем, возникает необходимость в проведении более детальных исследования влияния уровня витамина D на течении и прогноз ОА у лиц пожилого и старческого возраста.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

Исследование выполнено по типу поперечного одномоментного исследования. В исследовании приняло участие 200 пациентов пожилого и старческого возраста с верифицированным диагнозом остеоартрит коленных суставов, постоянно проживающих в г. Мурманске (Арктический регион). Из них 100 пациентов не протезированных, из них 85 женщин и 15 мужчин, ср. возраст $68,74 \pm 2,01$ лет; 100 пациентов протезированных (тотального эндопротезирования суставов); из них 88 женщин и 12 мужчин; $69,81 \pm 2,31$ лет. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

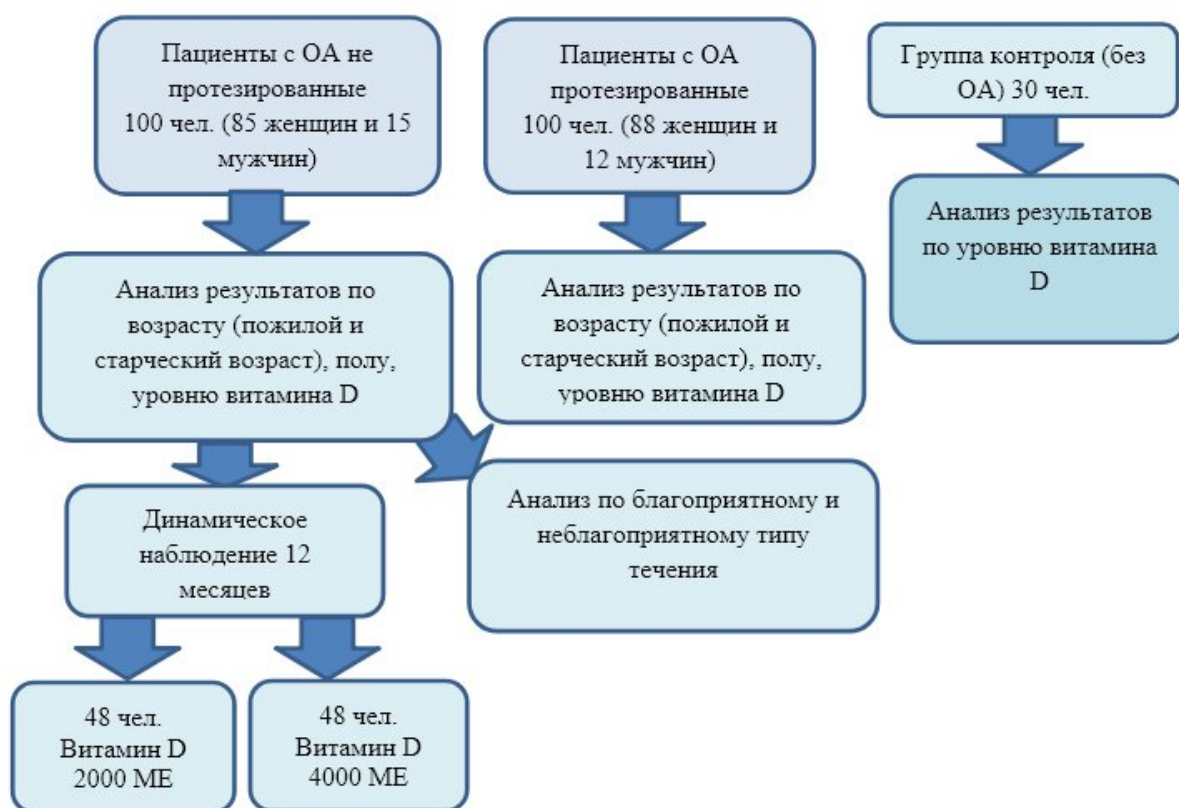


Рисунок - 1. Дизайн исследования.

На момент проведения исследования пациенты получали терапию в следующем объеме: нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП), симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (SYSADOA), внутрисуставное введение заменителей синовиальной жидкости, витамин D в профилактических дозах (1000 МЕ в сутки).

В ходе решения поставленных задач проведен сравнительный анализ показателей витамина D, взаимосвязи его уровня с диагностическими характеристиками пациентов (их биохимических и лабораторных результатов), а также влияния на функциональное состояние организма и качество жизни (КЖ) обследуемых. В исследовании проанализированы данные пациентов не протезированных (100 чел.) и пациентов после оперативного лечения (тотального эндопротезирования суставов) (100 чел.). Сравнительный анализ результатов исследования проводился по возрасту (пожилой и старческий возраст), уровню витамина D (достаточный, недостаточный, дефицит), в зависимости от перенесенного оперативного лечения (не протезированные и протезированные), по типу течения заболевания (благоприятному и неблагоприятному).

С целью подтверждения роли витамина D в развитии и течении ОА также было проведено исследование уровня витамина D в группе контроля, которую составили 30 лиц в возрасте старше 60 лет (средний возраст $67,0 \pm 3,21$ лет), без диагноза ОА; из них 23 женщины и 7 мужчин. Участники исследования, которые относились к группе не протезированных, не принимали препараты витамина D. Пациенты, перенесшие эндопротезирование, до оперативного лечения имели прием витамина D в профилактических дозах до 2000 МЕ, а на момент исследования витамин D не принимали.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты в возрасте 60–89 лет, наличие у пациентов диагноза остеоартрита коленных суставов.

Критерии исключения из исследования: отказ от проведения исследования; отсутствие информированного согласия; наличие деменции; хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК по NYHA;

выраженное повышение С-реактивного белка и СОЭ в клиническом анализе крови.

Все пациенты находились на амбулаторном лечении и наблюдении в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях г. Мурманска.

Результаты диссертации получены посредством проведения исследования в соответствии с актуальными стандартами клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Получено одобрение протокола исследования Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет». Перед включением в исследование каждому участнику было предложено оформить письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнялось по мере обращения пациентов к врачу-ревматологу. В исследовании принимали участие пациенты с ОА коленных суставов.

2.2. Методы исследования

В процессе наблюдения пациентов, включенных в исследование, выполнялось их анкетирование с регистрацией социально-демографических показателей и факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

В ходе анкетирования оценивались социально-демографические характеристики, наличие у пациентов хронических неинфекционных заболеваний: гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК), сахарный диабет 2-го типа (СД), ревматоидный артрит (РА), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (ЯБ), онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Были оценены также факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и возраст-зависимые нарушения, которые снижают качество жизни

пациентов: со стороны органов малого таза (мочеиспускание, дефекация), органов зрения, слуха, проблемы с глотанием.

Для оценки индекса коморбидности использовался гериатрический вариант кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G (Miller с соавт., 1992).

Для скрининга синдрома старческой астении (СА) применяли опросник «Возраст не помеха» [46, 47], включающий 7 вопросов с вариациями ответов «да» (начисление 1 балл) или «нет» (баллы не начисляются). За каждый положительный ответ начисляется 1 балл. Результат 2 балла и менее – нет старческой астении, 3–4 балла – вероятная старческая астения, преастения, 5–7 – есть старческая астения.

В исследовании использовалась Краткая шкала оценки питания (MiniNutritionalassessment, MNA) для исследования статуса питания. При значениях >23,5 балла оценивали как нормальный статус питания; 17–23,5 – риск недостаточности питания (мальнутриции); <17 – недостаточность питания (мальнутриция).

Шкала Бартела для оценки способности к элементарной деятельности включает 10 пунктов, характеризующих уровень самообслуживания и мобильности человека. Уровень повседневной активности оценивается по суммарному итоговому баллу после определения показателей у обследуемого по каждому из пунктов теста. Максимальный балл достигает 100 (независимость человека от других в повседневной деятельности). Результаты 0–20 баллов показывают полную зависимость в повседневной жизни, 21–60 – выраженную, 61–90 – умеренную, 91–99 – легкую.

Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) [72] применялась, чтобы оценить степень выраженности болевого синдрома. Пациенту предлагается тест в виде горизонтальной линии, где слева направо указывается градация боли, удобная для восприятия пациентом. Минимальный уровень (слева) представляет собой отсутствие боли («нет боли»), а справа указано

«худшая возможная боль». Обследуемому предлагается начертить вертикальную линию в том месте ВАШ, где указана степень выраженности боли, наиболее близкая к субъективным ощущениям пациента.

В ходе анкетирования оценивалась приверженность к лечению пациентов. Указывались все препараты, которые принимает пациент, с их дозировкой, частотой и длительностью приема. Приверженность к лечению определялась методом анкетирования и тестом Мориска-Грина.

Шкала тревожности и депрессии HADS [203] является двухкомпонентной и нацелена на оценку выраженности тревоги и депрессивного состояния. Для каждого признака используется семь пунктов, всего 14. Подсчет для каждого параметра (тревожности, депрессии) проводится отдельно, в результате определяется степень тяжести исследуемого показателя. Суммарный балл не определяется. Градация баллов: 0–7 – норма, 8–10 – субклинически выраженные симптомы, ≥ 11 – клинически выраженные симптомы расстройства.

Анкета оценки КЖ (SF-36) [192] содержит 36 пунктов с группировкой в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Диапазон баллов по каждой шкале и всему опроснику оставляет 0-100, где максимальный результат указывает на полное здоровье. Все шкалы также комбинируются в два индикатора КЖ: физическое и психическое благополучие. Представление результатов происходит в форме оценок по всем шкалам и в среднем. Опросник удобен для исследования КЖ в динамике, так как позволяет проверить уровень повышения оценок как результат улучшения состояния пациента.

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, СОЭ, биохимические исследования (витамин D, общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), СРБ, креатинин, глюкоза,

общий белок, альбумин, мочевая кислота, кальций (Ca^{+2}), тиреотропный гормон (ТТГ). Исследования осуществлялись на базе клинической лаборатории ГОБУЗ «Мурманская городская поликлиника №2».

Определение уровня витамина D в сыворотке крови пациентов проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на базе лаборатории ОАО «Инвитро» (г. Мурманск). В качестве критериев нормы были приняты следующие показатели: менее 20 нг/мл - дефицит витамина D, 20–30 нг/мл - недостаточность витамина D, более 30 нг/мл - нормальный уровень витамина D.

Клиническое обследование включало осмотр врача-ревматолога с определением степени нарушения функции сустава.

Рентгенологические исследования суставов проводились на базе ГОБУЗ «Мурманская городская поликлиника № 2». Стадия ОА по данным рентгенографии (Kellgren&Lawrence) классифицировалась следующим образом: 0 – отсутствие изменений, I – сомнительная: незначительные остеофиты; II, III и IV (минимальная, умеренная и тяжелая) – выраженные единичные, множественные и грубые остеофиты, минимальное, умеренное и выраженное сужение суставной щели, соответственно. При тяжелой стадии выявляется субхондральный склероз. Для рентгенологической диагностики ОА коленных суставов выполнялась стандартная рентгенография двух коленных суставов в прямой проекции (в положении стоя с полусогнутыми коленными суставами) и дополнительно в боковой проекции.

Для диагностики ОА коленных суставов руководствовались классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (АКР). Диагноз ОА коленных суставов устанавливали на основании клинической картины, а также комбинации клинических и рентгенологических критериев ОА (рис. 2).

Признаки	
Клинические критерии	
1. Боль большинство дней предыдущего месяца	1 + 3 других критерия (2,3,4,5,6,7) Чувствительность – 95%
2. Возраст старше 50 лет	Специфичность – 69%
3. Утренняя скованность (≤ 30 мин.)	
4. Крепитация	1 + 4 других критерия (2,3,4,5,6,7) Чувствительность – 84%
5. Боль при пальпации	Специфичность – 89%
6. Костные разрастания	
7. Отсутствие гипертермии	
Комбинация клинических и рентгенологических критериев	
1. Боль большинство дней предыдущего месяца	1 и 5 + 1 критерий из 3-х (2,3,4) Чувствительность – 91%
2. Возраст старше 50 лет	Специфичность – 86%
3. Утренняя скованность (≤ 30 мин.)	
4. Крепитация	
5. Остеофиты	

Рисунок 2. Классификационные критерии ОА коленных суставов (АКР).
Цит. по [15].

При поражении медиального отдела коленного сустава наблюдалась варусная деформация, а при поражении латерального отдела коленного сустава – вальгусная деформация, что соответствовало критериям оценки оси сустава, обязательно выполняемой при диагностике ОА.

Определение наличия саркопении выполняли по наличию снижения мышечной массы с помощью биоимпедансного анализатора “МЕДАСС” и снижению мышечной силы по результатам динамометрии. Признаки остеопороза выявлялись методом остеоденситометрии на аппарате SONOST-3000. Отклонение Т-критерия плотности костной массы более чем $-2,5$ SD расценивалось как проявления остеопороза.

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось в течение 12 месяцев врачом-ревматологом у 96 пациентов не протезированных, у которых была выявлена недостаточность или дефицит витамина D:1-я

группа (48 человек) получала витамин D в профилактической дозе 2000 МЕ в сутки, 2-я группа (48 человек) – в лечебной дозе 4000 МЕ в сутки.

2.3. Математико-статистическая обработка результатов

Статистическая обработка проводилась в программе STATA. Использованы описательные статистики; корреляционный анализ Пирсона; для анализа качественных признаков - тест χ^2 Пирсона и критерий Фишера; Т-критерий Стьюдента (при нормальном распределении признаков), критерий Манна-Уитни (в случае ненормальности распределения); корреляционный анализ Спирмена, множественный регрессионный анализ. Описание количественных признаков представлено в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me (Q1–Q3). Качественные частоты представлены в виде частот или долей (в %). Для сравнения независимых групп до лечения и после применялся критерий Хи-квадрат Пирсона; двухвыборочный критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$. Для выявления взаимосвязей полученных результатов выполнен однофакторный регрессионный анализ.

С помощью логистической регрессии рассчитывалось Р и отношение шансов (ОШ) с условиями, где зависимая переменная была обозначена как 0 (витамин D больше 20 нг/мл) или 1 (витамин D меньше 20 нг/мл), независимая представлена количественным признаком. Последний метод применялся для сравнения биохимических показателей пациентов. Множественный регрессионный анализ использовался для прогнозирования показателя риска неблагоприятного течения ОА.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона

Анализ клинической характеристики больных с ОА пожилого и старческого возраста (табл. 1) показал, что большинство среди обследованных пациентов из группы не протезированных имели длительность заболевания от 5 до 9 лет (1/2 пациентов), а среди группы протезированных - 10 лет и более.

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных с остеоартритом пожилого и старческого возраста (чел., %).

Характеристики		Не протезированные		Протезированные		Достоверность различий по критерию χ^2
		чел.	%	чел.	%	
Длительность заболевания	0-4 года	26	26,0	27	27,0	
	5-9 лет	51	51,0	35	35,0	0,012
	10 лет и более	23	23,0	38	38,0	0,045
Количество пораженных суставов	Один коленный	13	13,0	7	7,0	
	Оба коленных	43	43,0	60	60,0	0,038
	Коленные и тазобедренные	32	32,0	23	23,0	0,049
	Множественное	12	12,0	10	10,0	
Прогрессирование заболевания	Быстрое	13	13,0	15	25,0	
	Медленное	87	87,0	85	75,0	
Индекс массы тела м/кг ²	18,5–25	27	27,0	13	23,0	
	25–30	48	48,0	42	42,0	
	30 и более	25	25,0	45	35,0	0,035
Профессиональная деятельность (в анамнезе)	Сопряжённая с высоким риском развития ОА	21	21,0	18	18,0	
	С факторами, которые могут повысить риск ОА	14	14,0	8	8,0	

Пациенты группы не протезированных с в сравнении с группой протезированных достоверно чаще имели длительность заболевания 5-9 лет ($p=0,012$) и реже 10 лет и более ($p=0,045$).

Анализ количества пораженных суставов при ОА показал, что большинство пациентов в обеих группах имели поражение обеих коленных суставов. В то же время, среди пациентов группы не протезированных в сравнении с группой протезированных отмечалось достоверно реже поражение обеих коленных суставов ($p=0,038$) и чаще поражение коленных и тазобедренных суставов ($p=0,049$). Множественные поражения суставов были характерны каждому десятому пациенту обеих групп.

Анализ скорости прогрессирования ОА показал, что для большинства пациентов обеих групп было характерно медленное прогрессирование ($p=0,049$).

Сравнение показателей индекса массы тела выявило, что как в группе не протезированных, так и протезированных была характерна повышенная масса тела или ожирение для более 2/3 пациентов (73% - группе не протезированных и 77% - протезированных). В группе протезированных пациентов с индексом массы тела 30 м/кг^2 и более было характерно для пациентов, перенесших операцию эндопротезирования сустава ($p=0,035$).

Анализ профессиональной деятельности основывался на том факте, что к профессиям, сопряженным с высоким риском развития ОА относятся: в добывающей и обрабатывающей промышленности, строительстве, транспорте, здравоохранении [43]. Так же нами анализировалось наличие профессиональных факторов, которые могут способствовать развитию заболевания на работе: переохлаждение, повышенная хроническая травматизация суставов, вибрация, эмоциональное перенапряжение [52].

Распределение по фенотипам ОА больных пожилого и старческого возраста (рис. 3) было выполнено исходя из учета влияния наиболее распространенных факторов риска ОА (возрастной, посттравматический, метаболический, смешанный). Под возрастном фенотипом ОА понималось

отсутствие ожирения/метаболического синдрома и травмы суставов у пациентов с гонартрозом старше 50 лет; под посттравматическим фенотипом ОА - наличие предшествующей травмы сустава; метаболический фенотип ОА - наличие индекса массы тела выше 30 м/кг² или метаболического синдрома; смешанный ОА - предполагал наличие других факторов.

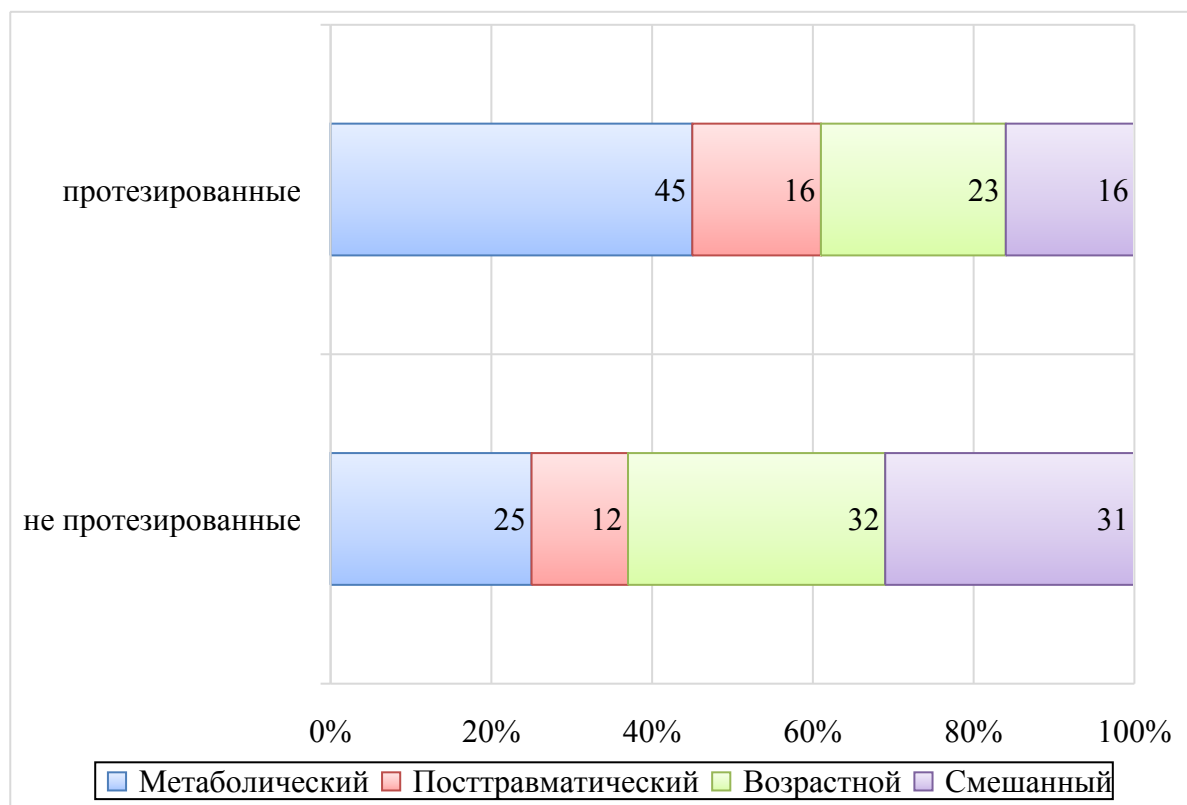


Рисунок 3 - Распределение по фенотипам остеоартрита больных пожилого и старческого возраста (в %).

Анализ показал, что у пациентов группы не протезированных наиболее часто встречались возрастной и смешанный фенотипы ОА, отмечающиеся у каждого третьего пациента, соответственно, а метаболический имели 1/4 пациентов. Среди группы В наиболее часто встречался метаболический фенотип ОА, который был свойственен почти 1/2 пациентов. Возрастной фенотип ОА у протезированных пациентов был характерен примерно 1/4 пациентам. Пациенты группы не протезированных имели достоверно реже (по критерию Фишера)

метаболический тип ($p=0,024$) и чаще возрастной ($p=0,047$) и смешанный ($p=0,031$).

Сравнительный анализ характеристик жалоб пациентов группы не протезированных (рис. 4) показал, что наиболее частыми выраженными жалобами пациентов были выраженный болевой синдром (боль механического характера), свойственный для почти 2/3 пациентов, и реже стартовая боль, характерный для 3/5 пациентов, чуть реже встречались: деформация сустава и ухудшение качества жизни.

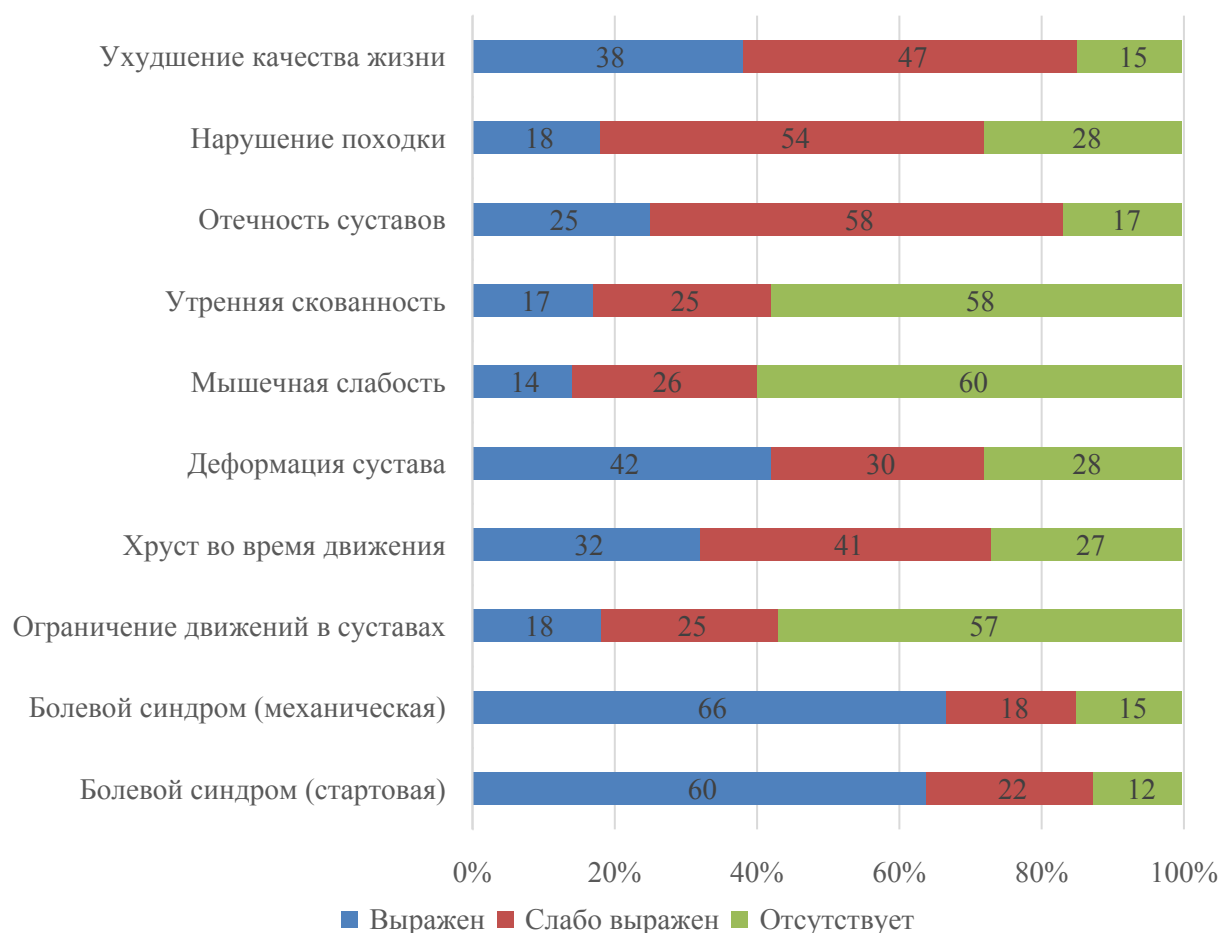


Рисунок 4 - Характеристика жалоб пациентов с остеоартритом (не протезированных) пожилого и старческого возраста (в %).

Стоит отметить, что различного рода жалобы отметили 5 из 6 пациентов. Среди более редких жалоб пациенты с ОА отмечали: мышечную слабость, утреннюю скованность, нарушение ограничения движений в суставах и нарушение походки.

Анализ жалоб пациентов группы протезированных (рис. 5) показал, что наиболее частыми жалобами пациентов, характерными не более чем 20%, были жалобы на нарушение походки, ухудшение качества жизни и мышечную слабость, реже присутствовал болевой синдром. Исходя из этого можно сказать, что после эндопротезирования суставов 4 из 5 пациентов жалоб не предъявляли, что говорит о том, что операция способствует субъективному улучшению состояния здоровья пациентов.



Рисунок 5 - Характеристика жалоб пациентов группы протезированных с остеоартритом пожилого и старческого возраста (в %).

Таким образом, среди клинических характеристик пациентов с ОА группы не протезированных пожилого и старческого возраста можно отметить среднюю длительность заболевания 5-9 лет, поражение обеих суставов, медленное прогрессирование заболевания, повышенную массу тела или ожирение, преобладание возрастного и смешанного фенотипа ОА, наиболее частые жалобы на болевой синдром.

Для пациентов группы протезированных наиболее свойственно: длительность заболевания более 10 лет, поражение обеих коленных суставов, медленное прогрессирование, преобладание индекса массы тела более 30 м/кг² или избыточной массы тела, а также наиболее частый метаболический тип ОА, среди жалоб пациентов, характерных не более чем 20%, можно отметить нарушение походки, ухудшение качества жизни и мышечную слабость.

3.2. Уровень витамина D у пациентов с остеоартритом пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона

3.2.1. Сравнительный анализ уровня витамина D у лиц старше 60 лет с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, протезированных и не протезированных, с разным фенотипом заболевания

Анализ содержания витамина D у пациентов с ОА старше 60 лет (рис. 6) показал, что в общей группе пациентов в 90% случаев отмечался дефицит или недостаточный уровень витамина D (20–30 нг/мл).

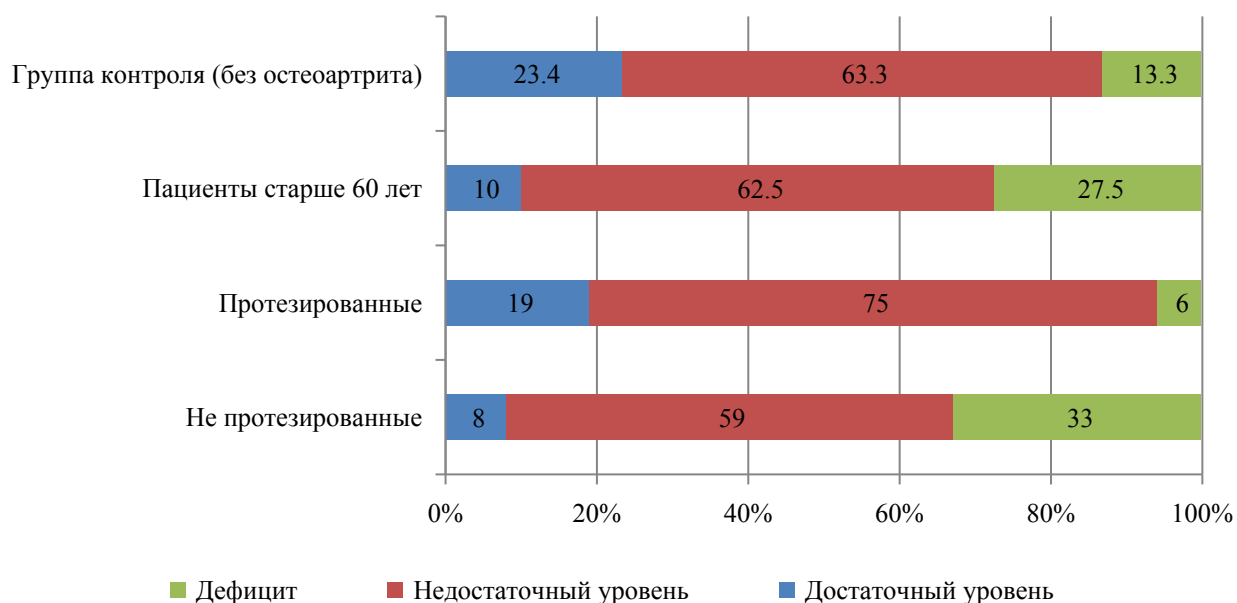


Рисунок 6 - Распределение уровня витамина D среди пациентов в возрасте старше 60 лет (в %).

Для почти трети пациентов (27,5%) был обнаружен дефицит витамина D (≤ 20 нг/мл), и лишь у 10% пациентов уровень витамина D был в норме (≥ 30 нг/мл), что свидетельствует о проблеме низкого уровня витамина D, актуальной для пациентов данной группы.

Исследование уровня витамина D в группе контроля (без ОА) показало, что дефицит и недостаточность отмечались у 76,6% лиц старше 60 лет, проживающих в г. Мурманске, что достоверно ниже ($p \leq 0,001$) по сравнению с пациентами, имеющими ОА (90,0%).

Среди пациентов, не протезированных достаточный уровень витамина D имели только 8%, а остальные – недостаточный уровень или дефицит. При этом у более 1/3 (33%) пациентов отмечался дефицит витамина D. В группе протезированных отмечались более высокие показатели уровня витамина D. Так, у 1/5 пациентов (19%) был достаточный уровень витамина D, у 75% – недостаточный уровень, и только у 6% отмечался дефицит витамина D.

Установлено, что среди пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D 84,9% составили лица женского пола, а 15,1% - мужского.

В таблице 2 представлена доля лиц с недостатком витамина D результаты группы не протезированных и протезированных с недостатком витамина D. Установлено, что у пациентов после тотального эндопротезирования достоверно меньше дефицит витамина D ($p < 0,001$), что связано с тем, что пациенты до операции тотального эндопротезирования получали витамин D в профилактической дозе.

Имеются данные, что дефицит витамина D связан с неблагоприятными исходами после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. К таким исходам относят более низкие показатели, о которых сообщают пациенты, перипротезную инфекцию и более длительное пребывание в больнице. С другой стороны,

добавки витамина D улучшают функциональный результат у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава [195].

Таблица 2 - Доля лиц с недостатком витамина D у протезированных и не протезированных (%).

Группа	Уровень витамина D, нг/мл		p-уровень по χ^2
	20 и более	до 20	
Не протезированные	56	44	$\leq 0,001$
Протезированные	89	11	

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что недостаток или дефицит витамина D встречается у большинства (92%) пациентов группы не протезированных, а в группе протезированных суммарный показатель составил 81%.

Анализ встречаемости обеспеченности витамином D у пациентов в зависимости от фенотипа ОА (табл. 3) показал, что в группе не протезированных пациентов дефицит витамина D чаще встречался у обследуемых с метаболическим фенотипом, недостаточность - при возрастном фенотипе, а достаточный уровень - при посттравматическом. Метаболический фенотип ОА достоверно чаще отмечался у пациентов при дефиците ($p \leq 0,001$) и недостаточности витамина D ($p \leq 0,001$), посттравматический фенотип отмечался чаще при достаточном уровне витамина D в сравнении с дефицитом ($p \leq 0,001$), а возрастной чаще при недостаточности витамина в сравнении с дефицитом ($p \leq 0,01$).

В группе протезированных пациентов дефицит витамина D также отмечался при метаболическом типе и значительно реже при возрастном, недостаточный уровень витамином D чаще был при метаболическом фенотипе ОА и в два раза реже при возрастном. Достаточный уровень витамина D чаще отмечался у пациентов с травматическим фенотипом.

Таблица 3 - Встречаемость обеспеченности витамином D у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от фенотипа остеоартрита (чел. %).

Фенотип	Не протезированные						Протезированные					
	Дефицит		Недостаточность		Достаточный уровень		Дефицит		Недостаточность		Достаточный уровень	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Возрастной	4	12,1 б**	28	47,5	0	0	2	33,3 а*	19	25,3	2	10,5
Посттравматический	2	6,1 а***	4	6,8	6	75,0	0	0 а***	6	8,0	10	52,6
Метаболический	20	60,6 а*** б***	5	8,5	0	0	4	66,7 а**	38	50,7	3	15,8
Смешанный	7	21,2	22	37,2	2	25,0	0	0	12	16,0	4	21,1
Всего	33	100,0	59	100,0	8	100,0	6	100,0	75	100,0	19	100,0

Примечание: достоверность различий при * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, а - в сравнении с достаточным уровнем, б – в сравнении с недостаточным уровнем витамина D (по критерию χ -квадрат).

В данной группе пациентов метаболический фенотип ОА достоверно чаще наблюдался при дефиците витамина D в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,001$), возрастной фенотип ОА чаще при дефиците витамина D в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,05$), а посттравматический чаще при достаточном уровне витамина D в сравнении с дефицитом ($p \leq 0,001$).

Таким образом, дефицит витамина D наиболее часто встречался у пациентов с метаболическим типом ОА как не протезированных, так и протезированных. Недостаточный уровень витамина D наиболее часто отмечается в группе не протезированных при возрастном фенотипе, а протезированных - при метаболическом. Достаточный уровень витамина D преимущественно имели пациенты с посттравматическим фенотипом в обеих группах.

Анализ среднего уровня витамина D у пациентов группы не протезированных в зависимости от жалоб (рис. 7) показал, что уровень витамина D был достоверно ниже у пациентов, которых жалоба была

выражена в сравнение с теми, у кого жалоб не было, по болевому синдрому ($p=0,002$), ограничение подвижности в суставах ($p=0,005$), деформация сустава ($p=0,001$), мышечная слабость ($p=0,006$), отечность сустава ($p<0,001$) и ухудшение качества жизни ($p<0,001$).



Рисунок 7 - Распределение среднего уровня витамина D у не протезированных пациентов зависимости от жалоб пациентов (нг/мл)

Примечание: достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $*p\leq 0,05$, $**p\leq 0,01$, $***p\leq 0,001$, в сравнении с группой где отсутствует симптом

Сравнение по уровню витамина D пациентов протезированных также выявило, что у пациентов со слабовыраженными жалобами в сравнении с теми, у кого них не было, были выявлены достоверные различия по таким симптомам как: болевой синдром ($p=0,048$), ограничение движений в суставах ($p=0,009$), деформация сустава ($p=0,039$), мышечная слабость ($p=0,038$), отечность сустава ($p=0,041$) и ухудшение качества жизни ($p=0,008$).

Таким образом, можно сказать о том, что у пациентов, имеющих выраженные и слабо выраженные симптомы заболевания, уровень витамина D был ниже, в сравнении с теми, у кого симптомов заболевания не было. Уровень витамина D более низкий у пациентов с ОА при наличии болевого синдрома, ограничения подвижности в суставах, деформации сустава, мышечная слабость, отека сустава и ухудшения качества жизни.

3.2.2. Сравнительный анализ уровня витамина D у пациентов с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, в разных возрастных группах

При сравнительном анализе обеспеченности витамином D в двух группах пациентов (рис. 8): пациенты пожилого возраста (60–74 года) и старческого возраста (75–90 лет), получены следующие данные.

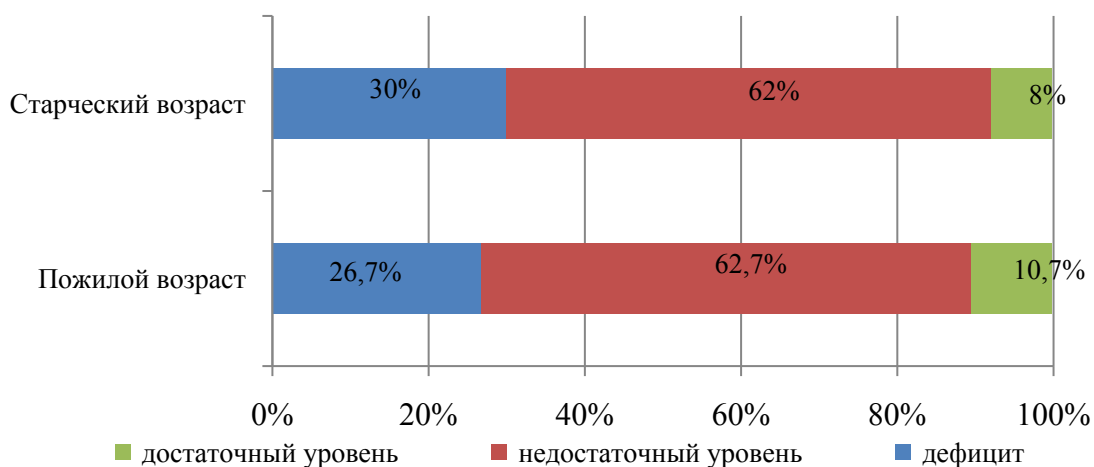


Рисунок 8 - Распределение обеспеченности витамином D у пациентов пожилого и старческого возраста (в %).

В группе пациентов пожилого возраста, которая составила 150 пациентов (75%), 40 человек (26,7%) имели дефицит витамина D, более ½ пациентов (n=94, 62,7%) – недостаточность витамина D, и 16 пациентов (10,6%) – достаточный уровень витамина D. В то время как в группа старческого возраста составила 50 пациентов (25%): из них 15 пациентов

(30%) с дефицитом витамина D, 31 пациент (62%) с недостаточным и 4 человека (8%) с достаточным уровнем витамина D.

Уровень витамина D у лиц с ОА старческого возраста был несколько ниже чем пожилого (рис. 9), но достоверно не различался.

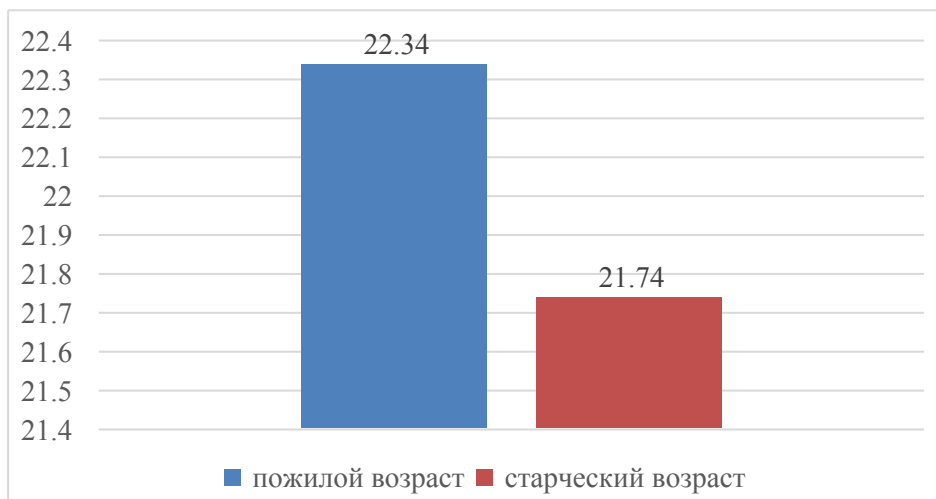


Рисунок 9 - Уровень витамина D у пациентов пожилого и старческого возраста (нг/мл).

Установлено, что практически 90% пациентов пожилого и старческого возраста страдают дефицитом и недостаточностью витамина D.

3.3. Влияние уровня витамина D на клинические показатели, функциональное состояние и биохимические показатели у пациентов с остеоартритом в зависимости от возраста

В таблице 4 представлены результаты сравнительного анализа между пациентами с ОА пожилого и старческого возраста. Распределение по полу в пользу женщин выявлено для обеих групп. Однако в группе лиц старческого возраста подавляющее большинство составили пациенты женского пола (участвовал в исследовании всего один мужчина), в то время как в группе пожилых мужчин было меньше в четыре раза в сравнении с женщинами.

Таблица 4 - Сравнительный анализ между пациентами пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D, n (%).

Показатели		Пожилой возраст	Старческий возраст	p-value
Пол	жен.	32 (80,0)	14 (93,3)	0,234
	муж.	8 (20,0)	1 (6,7)	
Сопутствующие хронические заболевания	нет	7 (17,5)	0 (0,0)	0,083
	есть	33 (82,5)	15 (100,0)	
Факторы риска ХНИЗ	нет	21 (52,5)	8 (53,3)	0,956
	есть	19 (47,5)	7 (46,7)	
Приверженность к лечению	нет	27 (67,5)	9 (60,0)	0,602
	есть	13 (32,5)	6 (40,0)	
Рентгенологическая стадия	2-я стадия	16 (40,0)	3 (20,0)	0,033*
	3-я стадия	17 (42,5)	12 (80,0)	
	4-я стадия	7 (17,5)	0 (0,0)	
Функциональная способность суставов	1	7 (17,5)	2 (13,3)	0,245
	2	23 (57,5)	12 (80,0)	
	3	10 (25,0)	1 (6,7)	

Примечание: * $p \leq 0,05$.

Отмечается присутствие хронических сопутствующих заболеваний у всех обследованных пациентов старческого возраста. В то время как среди пациентов пожилого возраста выявлены лица без хронических сопутствующих заболеваний, которых было в 4,7 раза меньше, чем пациентов с обнаруженными хроническими сопутствующими заболеваниями. По факторам риска хронических неинфекционных заболеваний различий не выявлено, они обнаруживались примерно у половины пациентов обеих групп. Доля пациентов, приверженных к лечению, была выше (в 1,2 раза) в группе пациентов старческого возраста. Однако в целом пациентов, приверженных к лечению, было в 2,1 раза меньше, чем не приверженных, в группе пожилого возраста и в 1,5 раза меньше в старческом возрасте.

По рентгенологической стадии ОА выявлено, что в группе пожилых доля пациентов со второй стадией была в два раза больше, чем в группе лиц старческого возраста. Однако среди пожилых обнаруживались

пациенты с четвертой стадией заболевания, в то время как в группе старческого возраста они отсутствовали. Выявлено достоверное ($p=0,033$) отличие по распределению стадий ОА между группами. В результате оценки функциональной способности суставов (ФНС) в группе пожилых было больше в 1,3 раза пациентов с ограниченной функциональной способностью (ФНС-1), чем в группе старческого возраста. При этом лиц, нуждающихся в постороннем уходе (ФНС-3), в группе пожилых было больше в 3,7 раза, чем в группе лиц старческого возраста.

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по рентгенологической стадии ОА ($p=0,033$), а именно вторая стадия достоверно чаще встречалась в группе пожилых пациентов, третья стадия – в группе пациентов старческого возраста.

По показателям функционального состояния между разными возрастными группами достоверных различий обнаружено не было, в связи с чем, показатели представлены по общей выборке вместе. В таблице 5 представлены показатели функционального состояния у пациентов с дефицитом витамина D.

Таблица 5 - Показатели функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D.

Показатели	M±SD
Шкала оценки питания MNA	22,07±2,97
Шкала Бартела	91,47±12,65
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	3,78±1,99
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	7,85±3,49
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	8,44±4,10
Анкета оценки качества жизни SF-36	80,53±17,59

По шкалам оценки функционального состояния у пациентов были выявлены признаки синдрома старческой астении. Так, показатели шкалы оценки питания MNA, говорят об наличии риска недостаточности питания

(синдрома мальнутриции) (менее 23,5 баллов). Показатели по шкале Бартела у пациентов пожилого и старческого возраста указывают на наличие лёгкой зависимости в повседневной жизни.

По визуально-аналоговая шкала (ВАШ) у лиц пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D в среднем характерна умеренная боль, которая может мешать нормальной активности.

Показатели по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), говорят об вероятном наличии у лиц пожилого возраста признаков тревоги и депрессии. Анализ средних показателей по анкете оценки качества жизни SF-36 говорит об наличии у пациентов снижения качества жизни.

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D имеются признаки синдрома старческой астении (синдрома мальнутриции, снижения функциональной активности, болевого синдрома, признаки тревоги и депрессии), а также снижения качества жизни.

Анализ встречаемости обеспеченности витамином D у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от саркопении и остеопороза (табл. 6) показал, что среди пациентов не протезированных с ОА, саркопения встречалась у более 1/2 пациентов с дефицитом витамина D, у 1/4 - с недостаточностью и только у 1/10 при достаточном уровне витамина D. Остеопороз отмечался у более 2/3 пациентов с дефицитом витамина D, более 1/2 - с недостаточностью и у 1/4 с достаточным уровнем.

Встречаемость саркопении при дефиците витамина D у не протезированных пациентов с ОА была достоверно выше в сравнении с недостаточным уровнем ($p \leq 0,05$) и достаточным ($p \leq 0,01$). Остеопороз при дефиците витамина D у пациентов с ОА отмечался достоверно чаще в сравнении с недостаточным уровнем ($p \leq 0,01$) и достаточным ($p \leq 0,01$).

Таблица 6 - Встречаемость обеспеченности витамином D у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от саркопении и остеопороза (чел.%).

Показатели	Дефицит		Недостаточность		Достаточный уровень		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Не протезированные								
Саркопения	17	51,5 а**б*	14	23,7	1	12,5	32	100,0
Остеопороз	25	75,7 а**б**	32	54,3	2	25,0	55	100,0
Всего	33	100,0	59	100,0	8	100,0		
Протезированные								
Саркопения	3	50,0 а*б*	27	36,0	5	26,3	35	100,0
Остеопороз	3	50,0 а*	39	52,0	6	31,6	48	100,0
Всего	6	100,0	75	100,0	19	100,0		

Примечание: достоверность различий при $*p \leq 0,05$, $*p \leq 0,01$, а - в сравнении с достаточным уровнем, б - в сравнении с недостаточным уровнем витамина D (по критерию χ -квадрат).

Среди пациентов, протезированных с дефицитом витамина D саркопения отмечалась у каждого второго, с недостаточность у 1/3 и с достаточным уровнем у 1/4 пациентов. Остеопороз встречался при дефиците и недостаточности витамина D у каждого второго пациента, а при достаточном уровне у 1/3 пациентов. Частота саркопении при дефиците витамина D у протезированных лиц с ОА была достоверно выше в сравнении с недостаточным уровнем ($p \leq 0,05$) и достаточным ($p \leq 0,05$). Остеопороз отмечался достоверно чаще при дефиците витамина D в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,05$).

Обобщая результаты можно сказать, что частота саркопении и остеопороза при дефиците витамина D достоверно выше в сравнении с недостаточным и достаточным уровнем. У пациентов, не протезированных и протезированных с ОА имелась схожая динамика, однако в группе не протезированных встречаемость остеопороза при дефиците витамина D выше.

Анализ биохимических показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D достоверных различий не выявил, в связи с чем, данные были представлены в целом по выборке (табл. 7). Средние значения показателя ЛПВП находились в пределах нормы, как и общий холестерин, тиреоглобулин, мочевиная кислота, креатинин и тиреотропный гормон. Концентрация глюкозы в среднем была немного выше нормы. Уровни альбумина, общего белка, кальция, СОЭ и СРБ в среднем также составили норму. Уровень ЛПНП у пациентов был повышен, в связи с тем, что у них имеется коморбидная сердечно-сосудистая патология, то целевой уровень должен быть не выше 1,4 ммоль/л.

Таблица 7 - Биохимические показатели у пациентов пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D ($M \pm SD$).

Показатели	$M \pm SD$
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	3,01±1,00
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	1,63±0,68
Креатинин(мкмоль/л)	91,54±20,61
Глюкоза (ммоль/л)	6,36±2,07
СОЭ мм/ч.	14,07±2,24
СРБ мг/л	4,34±1,23
Общий белок (г/л)	73,32±5,85
Альбумин (г/л)	39,75±2,82
Общий холестерин (ммоль/л)	5,37±1,26
Триглицериды (ТГ)	1,49±0,75
Мочевая кислота	282,14±84,72
Са (ммоль/л)	2,39±0,17
Тиреотропный гормон (ТТГ) (мкМЕ/мл)	2,41±1,26

Далее рассмотрим пациентов с недостаточным уровнем витамина D. В результате сравнительного анализа между разными возрастными группами были получены достоверные различия по приверженности к лечению. Пациенты в возрасте от 75 лет и старше оказались более

привержены к лечению, по сравнению с пациентами пожилого возраста ($p=0,001$) (рис. 10).

В результате сравнительного анализа между разными возрастными группами с недостаточным уровнем витамина D достоверных различий по опросникам и шкалам обнаружено не было в связи с чем, данные представлены общей группой.

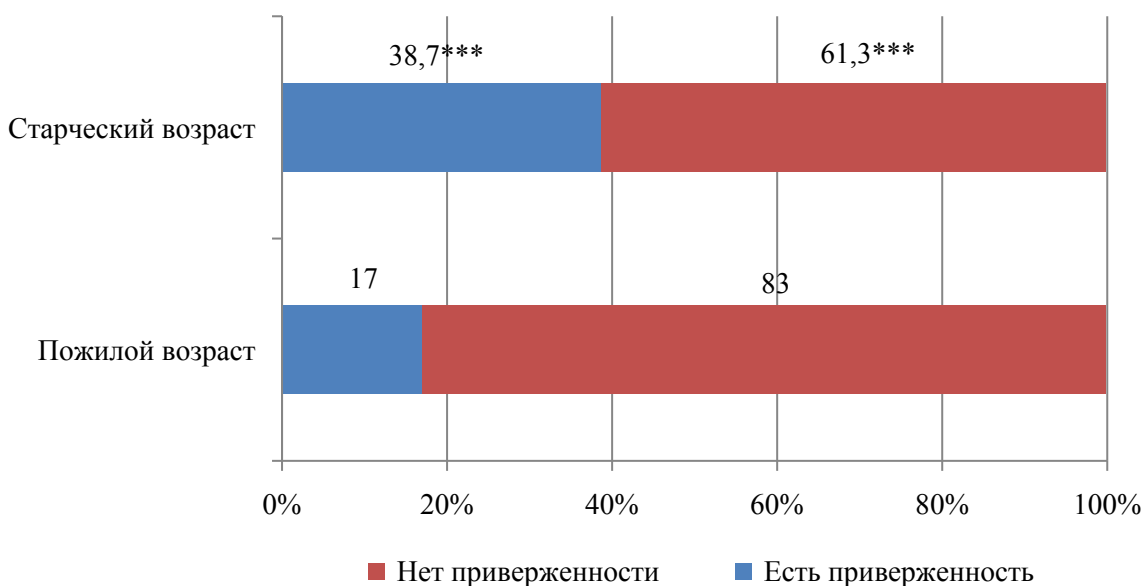


Рисунок 10 - Сравнительный анализ по приверженности к лечению у пациентов пожилого и старческого возраста с недостаточным уровнем витамина D (%).

Из представленных данных видно (табл. 8), что по шкалам оценки функционального состояния так же, как и при дефиците витамина D были выявлены признаки синдрома старческой астении. Показатели шкалы оценки питания MNA, говорят об наличии риска недостаточности питания. По шкале Бартела выявлено наличие лёгкой зависимости в повседневной жизни.

По визуальной-аналоговая шкала (ВАШ) у лиц недостаточным уровнем витамина D в среднем характерна слабая боль, снижающая нормальную жизнедеятельность. Показатели по анкете качества жизни SF-36 говорят об наличии у пациентов снижения качества жизни.

Таблица 8 - Показатели шкал опросников у пациентов пожилого и старческого возраста с недостаточным уровнем витамина D.

Показатели	M±SD
Шкала оценки питания MNA	21,64±2,37
Шкала Бартела	93,24±7,13
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	2,62±1,95
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	3,66±2,69
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	4,26±2,96
Анкета оценки качества жизни SF-36	82,34±21,47

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с недостаточным уровнем витамина D, имеются признаки синдрома старческой астении (синдрома мальнутриции, снижения функциональной активности, болевого синдрома), а также снижения качества жизни. У лиц недостаточным уровнем витамина D в отличие от дефицита не было выявлено повышенных уровней тревоги и депрессии.

В ходе анализа биохимических показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с недостаточным уровнем витамина D (табл. 9) были выявлены достоверные различия по уровню глюкозы и мочевой кислоты ($p=0,005$ и $0,024$), соответственно.

Уровни данных показателей оказались достоверно больше в группе пациентов старческого возраста. Возможно, что гиперурикемия – усугубляющий предиктор ОА, так как при высоких значениях мочевой кислоты выявляются более отягощенные рентгенологические стадии ОА. Было выявлено, что у пациентов старческого возраста средние показатели глюкозы и мочевой кислоты были выше нормы. Уровень ЛПНП у пациентов с ОА с недостаточным уровнем витамина D был повышен.

Остальные биохимические показатели не имели достоверных различий и находились в пределах нормы.

Таблица 9 - Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с недостаточным уровнем витамина D ($M \pm SD$).

Показатели	Пожилой возраст	Старческий возраст	p-value
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	3,29±1,20	3,12±1,37	0,423
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	1,77±0,76	1,71±0,69	0,812
Креатинин(мкмоль/л)	89,45±25,80	91,34±15,97	0,126
Глюкоза (ммоль/л)	5,70±1,27	6,29±1,36	0,005*
СОЭ мм/ч.	12,11±2,11	14,01±2,28	0,673
СРБ мг/л	4,65±1,31	4,07±1,99	0,722
Общий белок (г/л)	75,20±6,49	74,58±4,76	0,742
Альбумин (г/л)	39,76±2,80	39,39±3,09	0,738
Общий холестерин (ммоль/л)	5,54±1,34	5,28±1,57	0,338
Триглицериды (ТГ)	1,41±0,69	1,44±0,86	0,904
Мочевая кислота	286,25±109,00	321,49±85,87	0,024*
Са (ммоль/л)	2,45±0,29	2,45±0,23	0,895
Тиреотропный гормон (ТТГ) (мкМЕ/мл)	2,41±1,50	2,35±1,26	0,934

Примечание: *достоверность различий при $p \leq 0,05$.

Сравнительный анализ показателей функционального состояния у пациентов пожилого и старческого возраста с достаточным уровнем витамина D показал, что достоверных различий не было выявлено между группами, в связи с чем, они представлены общей выборкой (табл. 10).

Таблица 10 - Показатели функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста с достаточным уровнем витамина D ($M \pm SD$).

Показатели	$M \pm SD$
Шкала оценки питания MNA	20,40±3,17
Шкала Бартела	90,85±20,03
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	2,05±1,64
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	3,15±2,23
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	3,90±2,61
Анкета оценки качества жизни SF-36	90,75±21,50

Показатели шкалы оценки питания MNA у пациентов пожилого и старческого возраста, говорят об наличии риска недостаточности питания.

По шкале Бартела выявлено наличие лёгкой зависимости в повседневной жизни у лиц пожилого возраста.

По визуально-аналоговая шкала (ВАШ) у лиц достаточным уровнем витамина D в среднем характерна слабый болевой синдром. Показатели по анкете качества жизни SF-36 говорят об его снижении.

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с достаточным уровнем витамина D, имеются признаки синдрома старческой астении (синдрома мальнутриции, снижения функциональной активности, болевого синдрома), а также снижения качества жизни.

Показатели биохимических показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с достаточным уровнем витамина D представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с достаточным уровнем витамина D (M±SD).

Показатели	Пожилой возраст	Старческий возраст	p-value
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	3,10±0,99	2,68±0,81	0,887
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	1,46±0,47	1,64±0,68	0,478
Креатинин (мкмоль/л)	85,41±12,12	101,02±14,42	0,053 ^x
Глюкоза (ммоль/л)	5,17±0,69	5,98±1,69	0,887
СОЭ мм/ч.	14,56±2,62	13,12±2,03	0,712
СРБ мг/л	4,03±1,99	4,68±2,11	0,868
Общий белок (г/л)	74,30±6,70	74,18±4,59	0,887
Альбумин (г/л)	39,63±3,50	42,78±2,66	0,186
Общий холестерин (ммоль/л)	4,99±0,97	6,06±1,61	0,202
Триглицериды (ТГ)	1,36±0,64	1,66±1,27	0,925
Мочевая кислота	278,99±67,31	208,75±37,46	0,042*
Са (ммоль/л)	2,40±0,19	2,38±0,13	0,636
Тиреотропный гормон (ТТГ) (мкМЕ/мл)	1,99±0,83	1,83±0,97	0,603

Примечание: достоверность различий при *p ≤ 0,05, ^xp ≤ 0,10.

В результате сравнительного анализа между пациентами пожилого и старческого возраста с достаточным уровнем витамина D выявлено, что большинство показателей у пациентов находилось в пределах нормы и достоверно не различались в группах.

Средний уровень мочевой кислоты в группе пациентов пожилого возраста в 1,3 раза выше по сравнению с группой пациентов старческого возраста ($p=0,042$). Уровень ЛПНП у пациентов с ОА пожилого и старческого возраста был повышен. У пациентов старческого возраста показатель креатинина был несколько выше, чем у лиц пожилого возраста на уровне тенденции ($p=0,053$).

Таким образом, большинство показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с ОА были схожи.

3.4. Влияние уровня витамина D на клинические показатели, функциональное состояние и биохимические показатели у пациентов в возрасте старше 60 лет с остеоартритом

Соотношение уровня витамина D у пациентов разного пола в возрасте старше 60 лет представлено на рисунке 11.

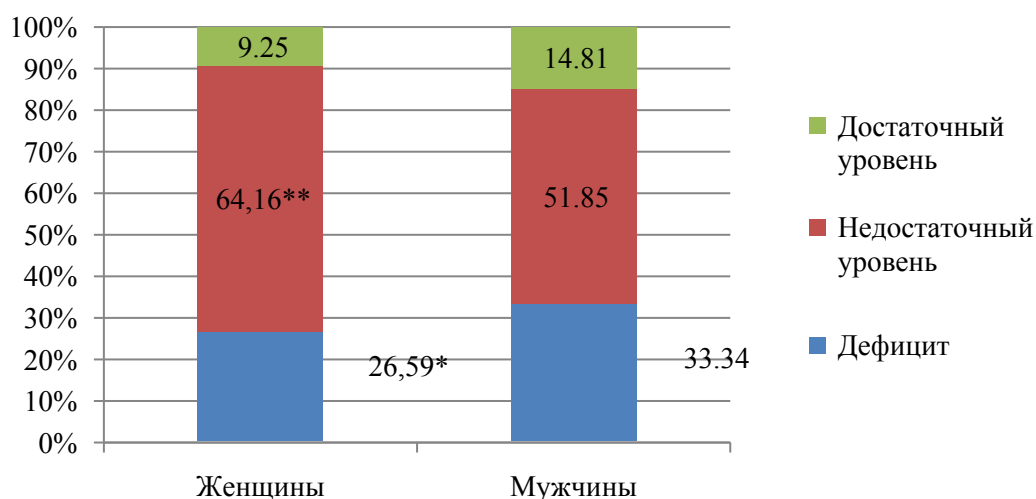


Рисунок 11 - Соотношение уровня витамина D у пациентов разного пола в возрасте старше 60 лет (в %).

Примечание: достоверность различий при $*p \leq 0,01$, $**p \leq 0,05$, в сравнении между мужчинами и женщинами (по критерию χ -квадрат).

Анализ показал, что у мужчин в сравнении с женщинами достоверно чаще встречался дефицит витамина D ($p \leq 0,05$), в то же время его недостаточность достоверно чаще встречалась у женщин ($p \leq 0,01$). Однако если посмотреть суммарно процент женщин и мужчин с недостаточным уровнем витамина D и дефицитом, то достоверных различий не было выявлено.

Таким образом, наиболее часто у мужчин с ОА в возрасте старше 60 лет встречается дефицит витамина D, а у женщин – чаще недостаточность.

На рисунке 12 представлены особенности наличия хронических заболеваний, факторов риска и приверженности к лечению у пациентов с ОА с разным уровнем витамина.

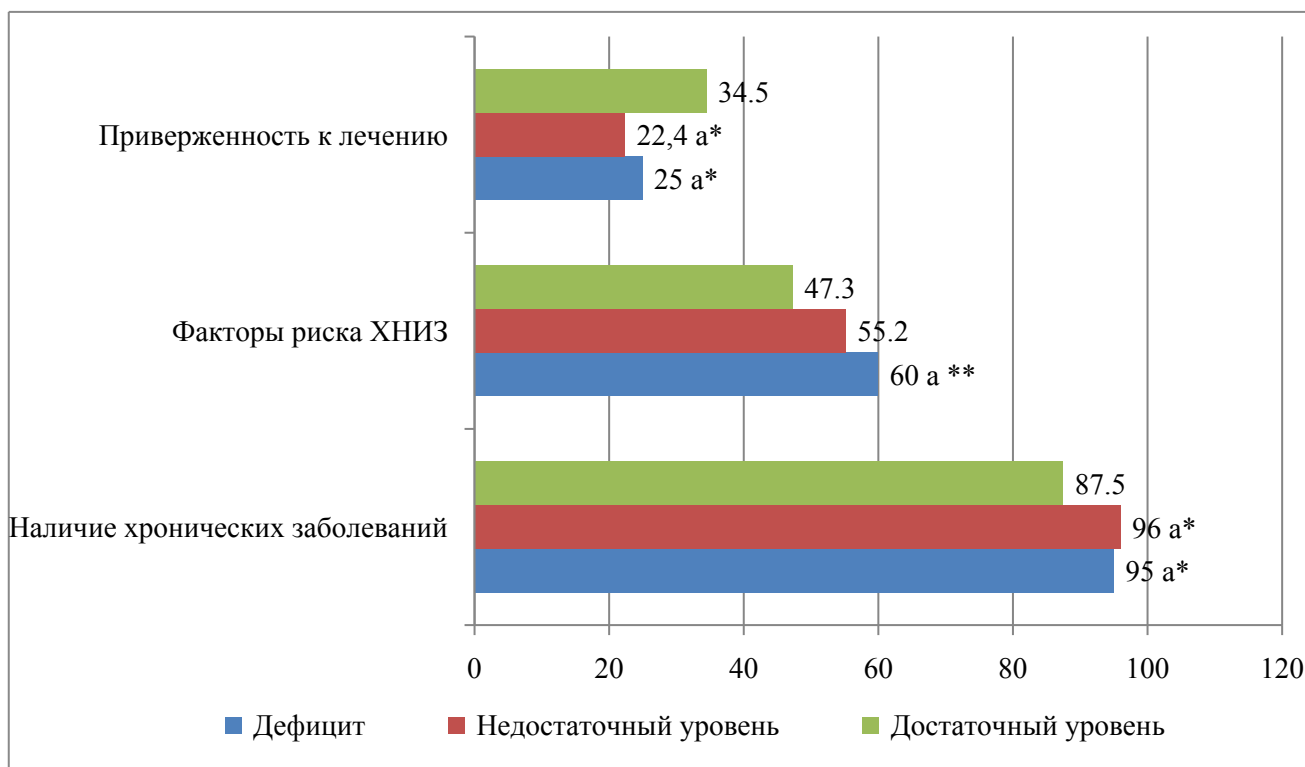


Рисунок 12 - Особенности наличия хронических заболеваний, факторов риска и приверженности к лечению у пациентов с остеоартритом с разным уровнем витамина D (в %).

Примечание: достоверность различий при $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$, в сравнении с достаточным уровнем витамина D (по критерию χ -квадрат).

Анализ показал, что у пациентов с достаточным уровнем витамина D реже отмечалось наличие хронических заболеваний в сравнении с теми, у

кого был дефицит ($p \leq 0,05$) или недостаточный уровень витамина D ($p \leq 0,05$).

У обследуемых с дефицитом витамина D более часто встречались факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в сравнении с пациентами с достаточным уровнем витамина D ($p \leq 0,01$). Приверженность к лечению была более высокой у лиц с достаточным уровнем витамина D в сравнении с респондентами, у которых был дефицит ($p \leq 0,05$) или недостаточный уровень витамина D.

Таким образом, у пациентов с дефицитом витамина D чаще встречаются хронические заболевания, факторы риска ХНИЗ и ниже приверженность к лечению, тогда как при достаточном уровне витамина D ситуация более благоприятная.

Анализ соотношения степени нарушений функций сустава (ФНС) и уровня витамина D (рис. 13) показал, что у пациентов с ОА с дефицитом витамина D в сравнении с достаточным уровнем чаще отмечается 3 степень ФНС ($p \leq 0,05$) и реже встречается 1 степень ($p \leq 0,05$), а в сравнении с недостаточным уровнем реже встречается 1 степень ФНС.

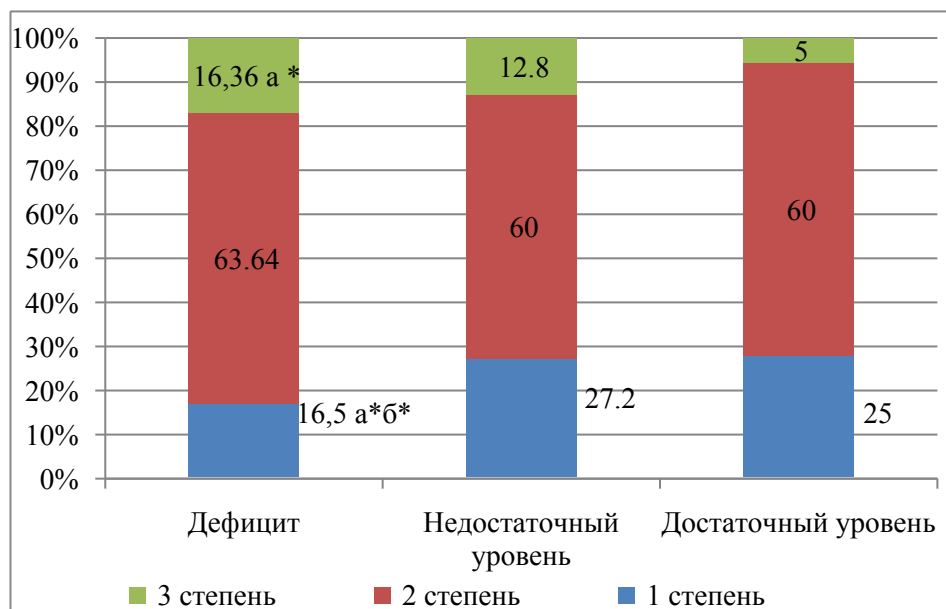


Рисунок 13 - Соотношение степени нарушения функции сустава и уровня витамина D у пациентов в возрасте старше 60 лет (в %).

Примечание: достоверность различий при $*p \leq 0,05$, а – в сравнении с достаточным уровнем, б – в сравнении с недостаточным уровнем витамина D (по критерию χ^2).

Таким образом, при низком уровне витамина D отмечаются более выраженные нарушения ФНС при ОА у пациентов старше 60 лет.

В результате сравнительного анализа рентгенологической стадии ОА и уровня витамина D у пациентов в возрасте старше 60 лет (рис. 14) были получены достоверные различия. Так, у пациентов с дефицитом витамина D достоверно чаще встречалась 4-я стадия заболевания в сравнении с пациентами с достаточным уровнем ($p \leq 0,001$) и недостаточным уровнем ($p \leq 0,001$).

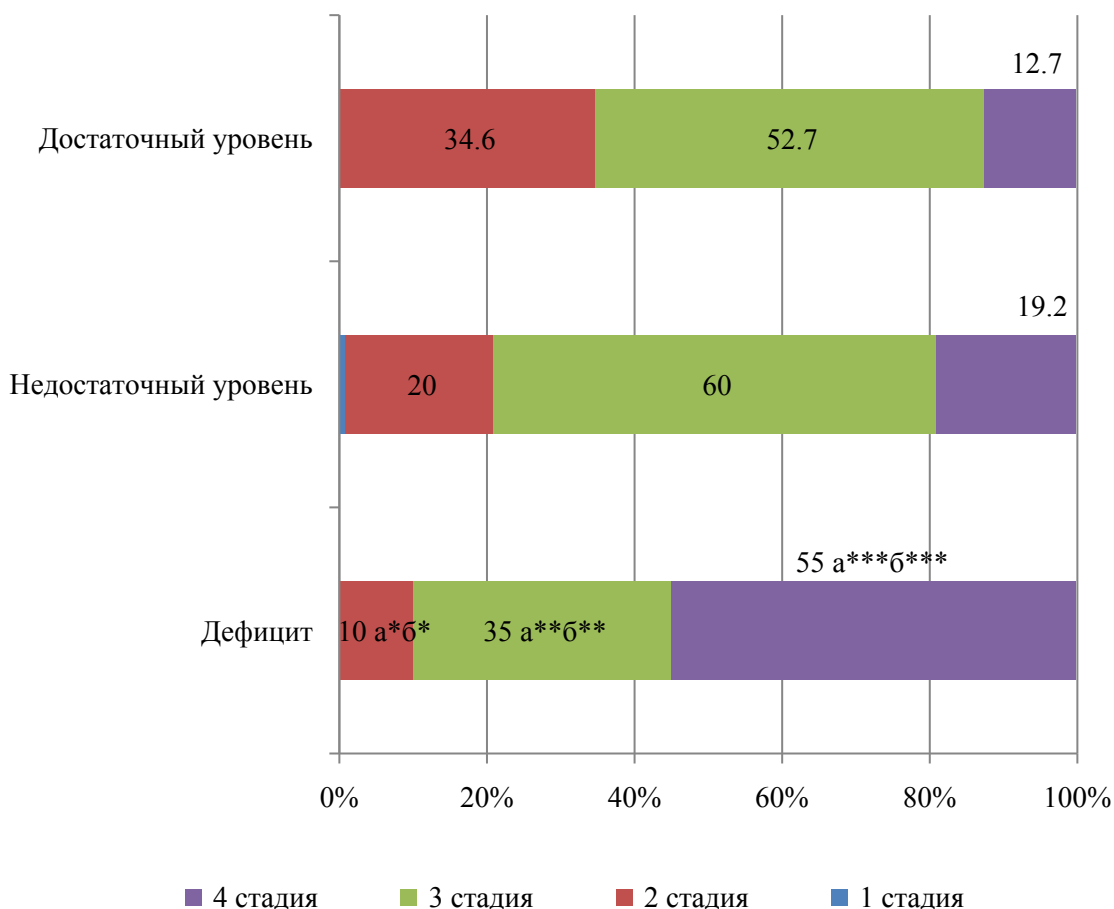


Рисунок 14. Соотношение рентгенологической стадии остеоартрита и уровня витамина D у пациентов в возрасте старше 60 лет (в %).

Примечание: достоверность различий при $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$, $***p \leq 0,001$, а – в сравнении с достаточным уровнем, б – в сравнении с недостаточным уровнем витамина D (по критерию χ^2).

В то же время среди пациентов с дефицитом витамина D достоверно реже встречалась 2-я рентгенологическая стадия заболевания в сравнении

с больными с достаточным уровнем ($p \leq 0,05$) и недостаточным уровнем ($p \leq 0,05$). У обследуемых с недостаточным и достаточным уровнем витамина D чаще встречалась 3-я стадия заболевания в сравнении с больными с дефицитом витамина D ($p \leq 0,01$). Исходя из этого, видно, что при дефиците витамина D чаще встречается 4-я рентгенологическая стадия заболевания.

Анализ особенностей функционального состояния у пациентов в возрасте старше 60 лет в зависимости от уровня витамина D (табл. 12) показал, что пациенты, страдающие дефицитом и недостаточным уровнем витамина D, испытывают более выраженный уровень болевого синдрома по ВАШ, в сравнении с пациентами, имеющими достаточный уровень витамина D ($p \leq 0,01$).

Таблица 12 - Особенности функционального состояния у пациентов в возрасте старше 60 лет в зависимости от уровня витамина D (в баллах, $M \pm SD$).

Показатели	Дефицит	Недостаточный уровень	Достаточный уровень
Краткая шкала оценки питания MNA	22,07±2,97	21,64±2,37	20,40±3,17
Шкала Бартела	91,47±12,65	93,24±7,13	90,85±20,03
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	3,78±1,99 а**б*	2,62±1,95	2,05±1,64
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	7,85±3,49 а***б***	3,66±2,69	3,15±2,23
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	8,44±4,10 а***б***	4,26±2,96	3,90±2,61
Общий показатель по анкете оценки качества жизни SF-36	80,53±17,59 а**	82,34±21,47	90,75±21,50

Примечание: достоверность различий при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$, а – в сравнении с достаточным уровнем, б – в сравнении с недостаточным уровнем.

Кроме того, отмечается более выраженный болевой синдром у пациентов с дефицитом витамина D в сравнении с пациентами, имеющими его недостаточность ($p \leq 0,05$). Также в ходе анализа выявлено, что

пациенты с дефицитом витамина D с высоким уровнем достоверности ($p \leq 0,001$) более подвержены тревожным состояниям и депрессии.

Достоверно выявлена взаимосвязь между уровнем витамина D у пациентов старше 60 лет и старческой астенией (СА). Установлено, что пациенты, страдающие дефицитом витамина D, более склонны к СА по сравнению с пациентами, имеющими недостаточный и достаточный уровень витамина D ($p \leq 0,001$). Стоит также отметить, что достоверных статистически значимых взаимосвязей с недостаточностью питания, повседневной активностью между пациентами с различным уровнем витамина D выявлено не было.

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия. В группе с дефицитом витамина D преобладают такие показатели, как госпитальная шкала тревоги – пациенты с дефицитом витамина D более склонны к тревожным состояниям ($p \leq 0,001$), госпитальная шкала депрессии – пациенты с дефицитом витамина D чаще страдают депрессией, кроме того, пациенты с дефицитом витамина D оценили свое общее состояние и состояние сейчас по сравнению с тем, что было год назад, гораздо ниже, по сравнению с пациентами, не имеющими дефицита витамина D ($p \leq 0,05$). В группе с недостаточным уровнем витамина D преобладают показатели по шкале оценки возможности выполнения элементарной деятельности.

Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов в зависимости от уровня витамина D (табл. 13) показал, что пациенты с дефицитом витамина D, более склонны к развитию гипергликемии ($p \leq 0,001$).

Обнаружено, что увеличенный уровень глюкозы на 1 ммоль/л повышает шанс выявления недостатка витамина D на 25%, т. е. в 2,18 раза выше у лиц с показателем глюкозы $>6,1$ ммоль/л по сравнению с результатами в диапазоне 3,9–6,1.

Таблица 13 - Особенности биохимических показателей у пациентов в возрасте старше 60 лет в зависимости от уровня витамина D ($M \pm SD$).

Показатели	Дефицит	Недостаточный уровень	Достаточный уровень
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)	3,01±1,00	3,25±1,24	3,01±0,95
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)	1,63±0,68	1,75±0,74	1,49±0,50
Креатинин(мкмоль/л)	91,54±20,61	89,92±23,69	88,53±13,78
Глюкоза (ммоль/л)	6,36±2,07 а*** б*	5,85±1,31	5,33±0,97
СОЭ мм/ч.	14,07±2,24	13,06±2,19	13,84±2,28
СРБ мг/л	4,34±1,23	4,36±1,66	4,35±2,06
Общий белок (г/л)	73,32±5,85	75,05±6,09	74,28±6,23
Альбумин (г/л)	39,75±2,82	39,67±2,87	40,26±3,53
Общий холестерин (ммоль/л)	5,37±1,26	5,48±1,40	5,20±1,16
Триглицериды (ТГ)	1,49±0,75	1,42±0,73	1,42±0,77
Мочевая кислота	282,14±84,72	294,99±104,54	264,95±68,04
Са (ммоль/л)	2,39±0,17	2,45±0,28	2,40±0,17
Тиреотропный гормон (ТТГ) (мкМЕ/мл)	2,41±1,26	2,40±1,44	1,96±0,84

Примечание: достоверность различий при *** $p \leq 0,001$, * $p \leq 0,05$, а – в сравнении с достаточным уровнем, б – в сравнении с недостаточным уровнем.

Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями функционального состояния в общей выборке пациентов с ОА представлены на рисунке 15. Анализ показал, что уровень витамина D оказался отрицательно связан с показателями (ВАШ) ($p \leq 0,05$), т.е. чем выше уровень витамина D у пациентов, тем, соответственно, менее выражена боль в суставах. Также выявлена отрицательная взаимосвязь между дефицитом витамина D и показателями госпитальной шкалы тревоги (HADS) ($p \leq 0,001$) и госпитальной шкалой депрессии (HADS) ($p \leq 0,001$), а именно пациенты с более низким уровнем витамина D имеют более высокие показатели тревожности и депрессии.

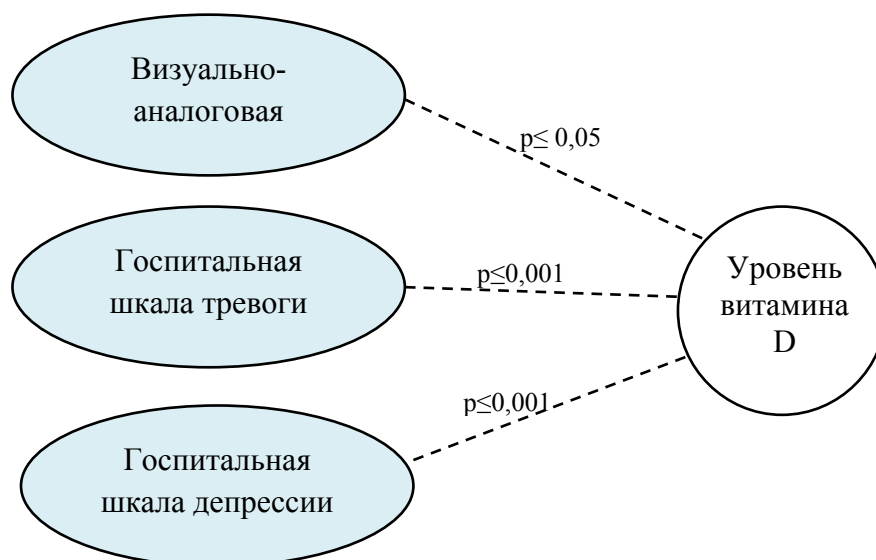


Рисунок 15 - Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями функционального состояния.

В таблице 14 представлены показатели КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с различным уровнем витамина D до операционного вмешательства. Выявлено, что пациенты с дефицитом витамина D имеют ограничения в выполнении физических нагрузок по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D.

Пациенты с дефицитом витамина D имели значительные ограничения в активности из-за боли по сравнению с пациентами с нормативным значением витамина D. Они оценивали выше свое состояние здоровья на данный момент по сравнению с пациентами, у которых был недостаток витамина D.

Обследуемым с дефицитом витамина D была свойственна более низкая жизненная активность по сравнению с лицами с недостаточным и достаточным уровнем витамина D. Пациенты с дефицитом витамина D имели ограниченные социальные контакты по сравнению с лицами, у которых недостаток витамина D.

Кроме того, у пациентов с дефицитом витамина D имеются более низкие показатели по психическому здоровью, свидетельствующие о наличии депрессии, тревожных переживаний, по сравнению с пациентами,

у которых недостаток витамина D, а также по сравнению с пациентами с нормативным уровнем витамина D.

Таблица 14 - Показатели шкал качества жизни в зависимости от уровня витамина D у не протезированных пациентов.

Шкалы качества жизни	Уровень витамина D, Me (Q1-Q3)			p-уровень
	Дефицит (n=55)	Недостаточный уровень (n=125)	Достаточный уровень (n=20)	
Физическое функционирование	5 (0-10)	10 (5-10)	10 (5-10)	0,016 p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,106 p ₂₋₃ = 1,000
Ролевое состояние	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-18)	0,160
Интенсивность боли	10 (0-12)	10 (0-12)	11 (10-13)	0,024 p ₁₋₂ = 0,043 p ₁₋₃ = 0,012 p ₂₋₃ = 0,150
Общее состояние здоровья	45 (35-45)	35 (30-45)	33 (30-45)	0,011 p ₁₋₂ = 0,030 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,121
Жизненная активность	10 (5-10)	10 (5-10)	10 (10-17)	0,004 p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,084
Социальное функционирование	10 (5-20)	12 (10-15)	12 (10-23)	0,038 p ₁₋₂ = 0,021 p ₁₋₃ = 0,054 p ₂₋₃ = 0,492
Ролевое функционирование	0 (0-0)	0 (0-10)	0 (0-10)	0,160
Психическое здоровье	4 (0-12)	12 (6-15)	15 (8-16)	<0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,357

Примечание: уровень p рассчитывался с помощью критерия Краскела-Уоллиса; попарное сравнение осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни.

Анализ взаимосвязи между показателем витамина D и шкалами опросника качества жизни SF-36 (табл. 15) показал, что пациенты с дефицитом витамина D имеют более выраженные ограничения в выполнении физических нагрузок, значительные ограничения в

активности из-за боли, более низкую жизненную активность по сравнению с пациентами с нормативным уровнем витамина D.

Таблица 15 - Показатели шкал качества жизни в зависимости от уровня витамина D (две группы пациентов: дефицит и недостаточный + нормальный уровень витамина D – другое)

Шкалы качества жизни	Уровень витамина D, Me (Q1–Q3)		p-уровень
	Дефицит, n=55	Другое, n=145	
Физическое функционирование	5 (0-10)	10 (5-10)	0,004
Ролевое состояние	0 (0-0)	0 (0-10)	0,232
Интенсивность боли	10 (0-12)	10 (5-12)	0,019
Общее состояние здоровья	45 (35-45)	35 (30-45)	0,010
Жизненная активность	10 (5-10) 8,1 (6,6)	10 (5-10) 9,7 (4,3)	0,029
Социальное функционирование	10 (5-20)	12 (10-15)	0,013
Ролевое функционирование	0 (0-0)	0 (0-0)	0,057
Психическое здоровье	4 (0-12)	12 (8-15)	<0,001

Примечание: p – рассчитывалось с помощью критерия Манна-Уитни.

Кроме этого, пациенты с дефицитом витамина D имели ограниченные социальные контакты по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D.

Пациенты с дефицитом витамина D имеют более низкие показатели по психическому здоровью, свидетельствующие о наличии депрессии, тревожных переживаний, по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D, а также по сравнению с пациентами с нормативным уровнем витамина D.

Положительная корреляционная взаимосвязь была выявлена практически со всеми шкалами качества жизни (рис. 16), то есть чем ниже показатель витамина D, тем ниже качество жизни данных пациентов.

Однако, как и было показано выше, общее состояние здоровья отрицательно взаимосвязано с содержанием витамина D, то есть чем выше показатель витамина D, тем ниже оценка состояния здоровья.

Пациенты с дефицитом витамина D оценили выше свое состояние здоровья на данный момент по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D.

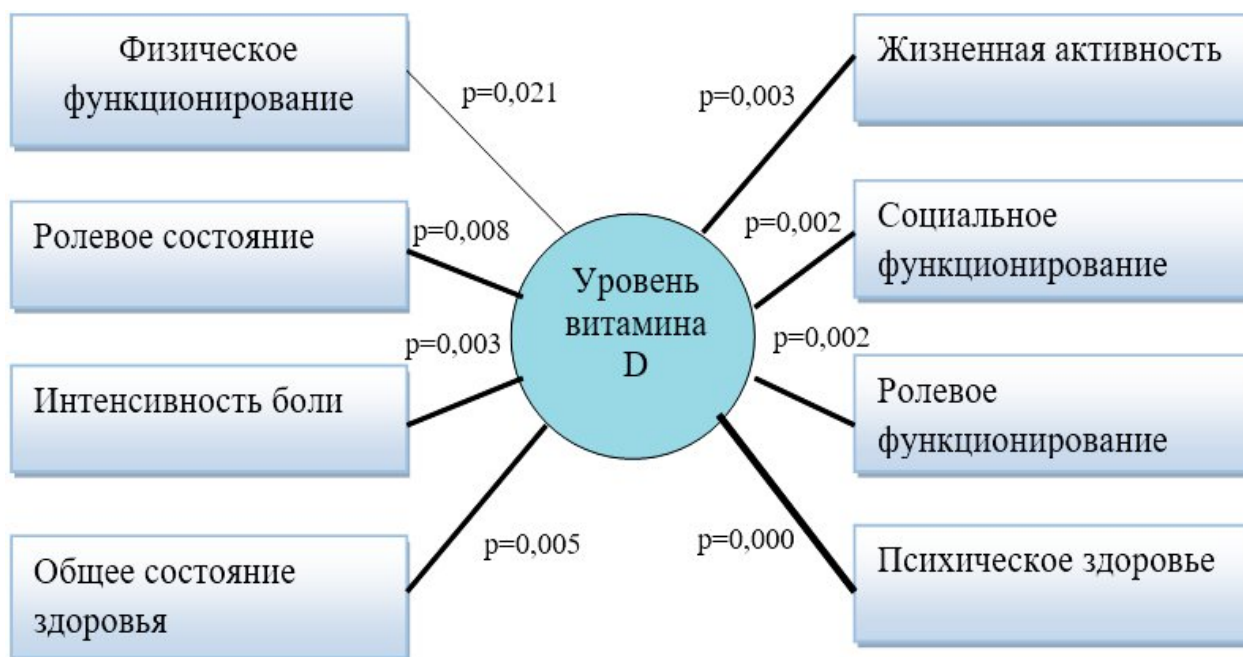


Рисунок 16. Взаимосвязь между показателем витамина D и шкалами опросника качества жизни SF-36

3.5. Влияние уровня витамина D на клинические показатели и функциональное состояние не протезированных пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет

Анализ встречаемости функциональных нарушений у пациентов не протезированных с ОА в возрасте старше 60 лет в разных группах по содержанию витамина D (табл. 16) показал, что более выраженная рентгенологическая стадия заболевания отмечалась группе пациентов с дефицитом витамина D. Сравнительный анализ показал, что 66,7% пациентов с дефицитом витамина D и 50,8% пациентов с недостаточным уровнем витамина D имели III и IV рентгенологическую стадию ОА, тогда

как при достаточном уровне витамина D таких пациентов не отмечалось. Пациенты с дефицитом витамина D имели чаще 4 стадию заболевания в сравнении с недостаточным ($p \leq 0,05$) и достаточным ($p \leq 0,001$) уровнями витамина D.

Таблица 16 - Встречаемость функциональных нарушений у пациентов не протезированных с остеоартритом в возрасте старше 60 лет в разных группах по содержанию витамина D (абс. ч., %).

Показатели	Выраженность нарушений	Дефицит N=33		Недостаточный уровень N=59		Достаточный уровень N=8	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Рентгенологическая стадия заболевания	1-я стадия	0	0	0	0	2	25,0
	2-я стадия	11	33,3 а*** б***	29	49,2 б***	6	75,0
	3-я стадия	18	54,5 а* б***	27	45,7	0	0
	4-я стадия	4	12,2 а*б***	3	5,1	0	0
Степень нарушения функции сустава	1-я степень	3	9,1 а* б***	8	13,6 б***	7	87,5
	2-я степень	16	48,5 а*б***	33	55,9 б***	1	12,5
	3-я степень	14	42,4 а*б***	18	30,5	0	0

Примечание: достоверность различий по критерию χ^2 а - в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

В то же время у пациентов с дефицитом витамина D реже встречалась 2 стадия заболевания по данным рентгена в сравнении с недостаточным ($p \leq 0,001$) и достаточным ($p \leq 0,001$) уровнями.

Степень нарушения функции сустава была наиболее выраженной при дефиците витамина D. Так, 3 степень нарушения функций сустава встречалась чаще при дефиците витамина D в сравнении с недостаточным ($p \leq 0,05$) и достаточным ($p \leq 0,001$) уровнями. Достоверно чаще встречалась 2 степень нарушения сустава при дефиците витамина D в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,001$) и реже в сравнении с недостаточным

($p \leq 0,05$). Наиболее часто 1 степень нарушения функции сустава отмечалось при достаточном уровне витамина D в сравнении с недостаточным уровнем ($p \leq 0,001$) и дефицитом ($p \leq 0,001$).

Анализ средних значений показателей функциональных нарушений у пациентов с ОА не протезированных (табл. 17) показал, что у пациентов с дефицитом витамина D рентгенологическая стадия заболевания была выше в сравнении с недостаточным ($p \leq 0,001$) и достаточным ($p \leq 0,001$) уровнями.

По степени нарушения функции сустава у обследуемых с дефицитом витамина D она была выше в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,001$).
Таблица 17 - Средние значения показателей функциональных нарушений у пациентов с остеоартритом, не протезированных в разных группах по содержанию витамина D ($M \pm m$).

Показатели	Дефицит	Недостаточный	Достаточный
Рентгенологическая стадия заболевания	2,78±0,11 а*** в***	2,55±0,07	1,75±0,08
Степень нарушения функции сустава	2,33±0,11 в***	2,16±0,08	1,13±0,05

Примечание: достоверность различий по критерию Манна-Уитни а - в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

Сравнительный анализ встречаемости сопутствующей соматической патологии у пациентов не протезированных с ОА в возрасте старше 60 лет с разным уровнем витамина D (рис. 17) показал, что при дефиците витамина D: АГ встречалась у всех пациентов, СД отмечался у более 1/2 обследуемых, ИБС имели почти 1/2 больных, а РА был у 3/5 больных; ОНМК в анамнезе встречалась почти у каждого второго пациента, у 2/5 встречалась ХСН, с такой же частотой были и онкологические заболевания; каждый четвертый - язвенная болезнь (ЯБ); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) отмечалась у 2/5 обследуемых.

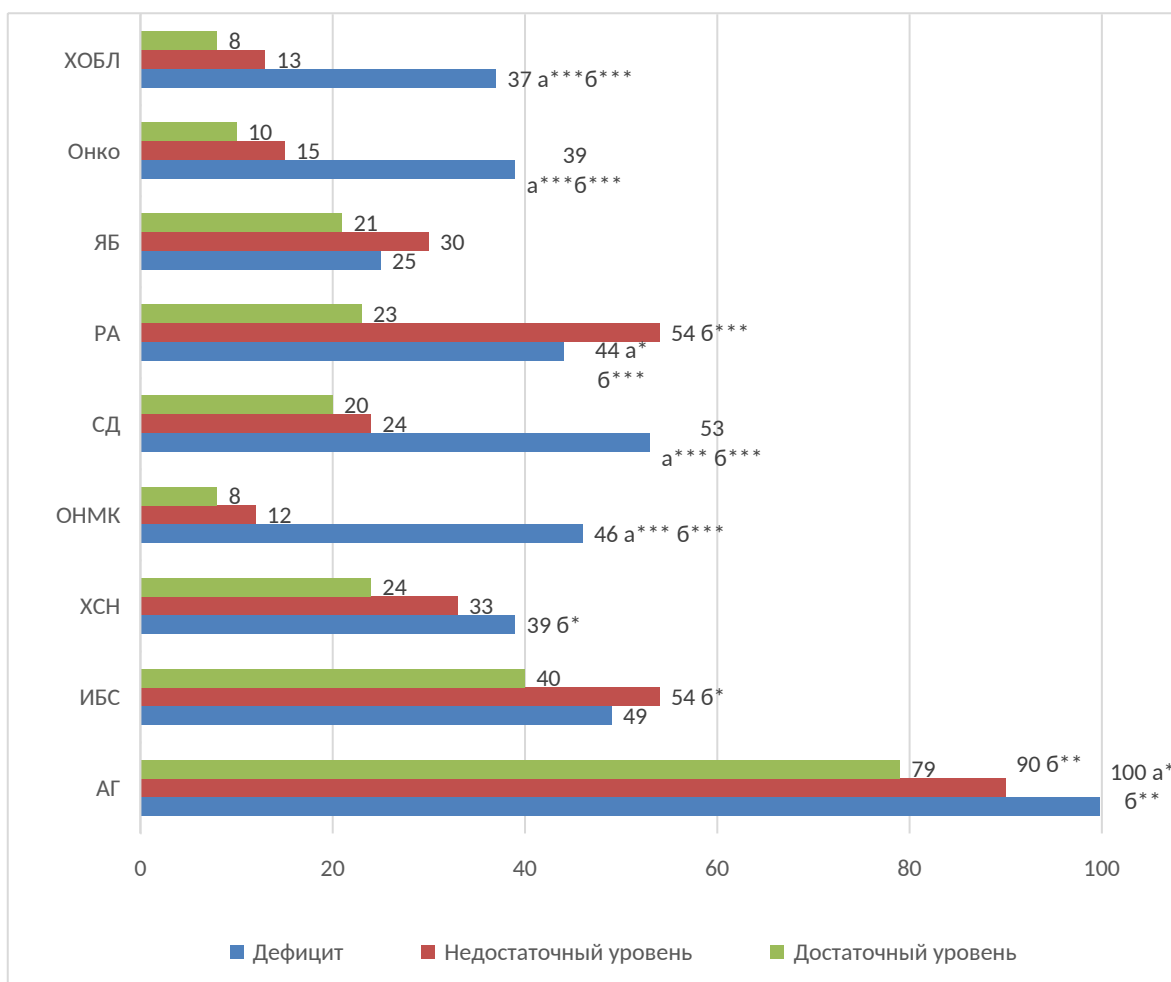


Рисунок 17. Встречаемость сопутствующей соматической патологии у пациентов, не протезированных с остеоартритом в возрасте старше 60 лет с разным уровнем витамина D (в %).

Примечание: различия в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

В группе пациентов с недостаточным уровнем витамина D встречаемость сопутствующей соматической патологии распределилась следующим образом: АГ встречалась у 9 из 10 пациентов, ИБС имели более $\frac{1}{2}$ больных, также у более $\frac{1}{2}$ был РА; каждый третий имел ХСН и ЯБ; каждый четвертый - СД, онкологические заболевания имелись у $\frac{1}{6}$ пациентов, ОНМК в анамнезе встречалась у каждого десятого пациента, ХОБЛ отмечалась у 13%.

В группе пациентов с достаточным уровнем витамина D встречалась такая патология: АГ встречалась у 8 из 10 пациентов, ИБС имели $\frac{3}{4}$ больных; каждый четвертый имел ХСН и РА; $\frac{1}{5}$ - ЯБ; каждый пятый - СД,

онкологические заболевания имелись у 1/10 пациентов, ОНМК в анамнезе и ХОБЛ встречалась у 8% пациентов.

Анализ различий показал, что в группе с дефицитом витамина D по сравнению с группой недостаточностью чаще отмечались СД ($p \leq 0,001$), онкологические заболевания ($p \leq 0,001$), ХОБЛ ($p \leq 0,001$), ОНМК в анамнезе ($p \leq 0,001$) и АГ ($p \leq 0,05$), а по сравнению с достаточным уровнем витамина D чаще отмечались СД ($p \leq 0,001$), онкологические заболевания ($p \leq 0,001$), ОБЛ ($p \leq 0,001$), ОНМК в анамнезе ($p \leq 0,001$), РА ($p \leq 0,001$), ХСН ($p \leq 0,05$) и АГ ($p \leq 0,01$). Обследуемые с недостаточным уровнем витамина D в сравнении с достаточным чаще имели ИБС ($p \leq 0,05$) и РА ($p \leq 0,001$).

Нами установлено, что у пациентов, характеризующихся более низкими показателями витамина D, чаще распространены различные соматические патологии: сердечно-сосудистые, онкологические и эндокринные.

На рисунке 18 представлена встречаемость нарушений, типичных для пожилого и старческого возраста, у не протезированных пациентов с ОА и разным уровнем витамина D.

Обследуемые с дефицитом витамина D в сравнении с пациентами с недостаточностью чаще имели нарушения слуха ($p \leq 0,01$), проблемы с глотанием ($p \leq 0,05$) и дефекацией ($p \leq 0,01$), а также у них были более распространены проблемы с мочеиспусканием ($p \leq 0,01$) и пережевыванием пищи ($p \leq 0,05$), а в сравнении с достаточным уровнем витамина D чаще имели: нарушения слуха ($p \leq 0,001$) и зрения ($p \leq 0,001$), проблемы с глотанием ($p \leq 0,01$), нарушения дефекаций ($p \leq 0,001$), проблемы с мочеиспусканием ($p \leq 0,01$) и пережевыванием пищи ($p \leq 0,01$).

Таким образом, можно сказать, что у обследуемых с дефицитом витамина D чаще выявлялись такие гериатрические синдромы как сенсорные дефициты (нарушения слуха и зрения), дисфагия, запоры, недержание мочи и синдром мальнутриции (в следствии патологии ротовой полости).

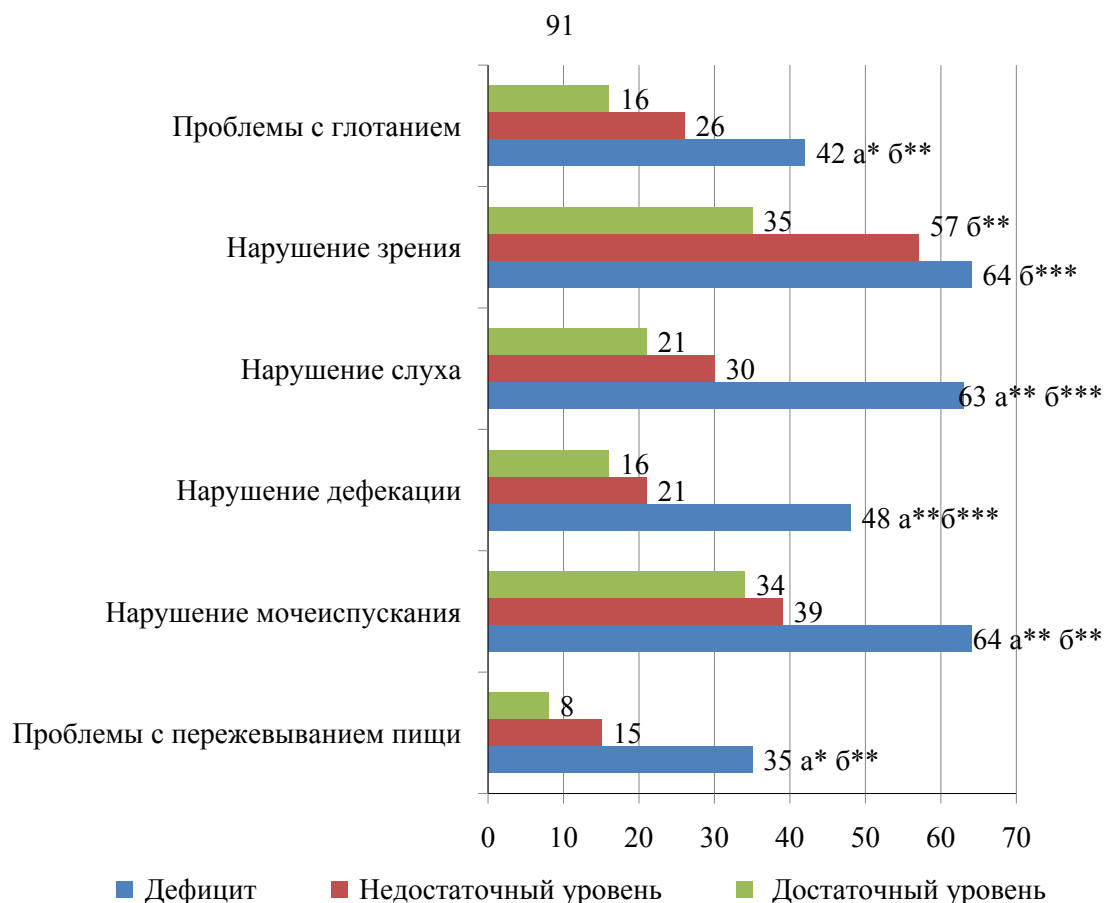


Рисунок 18. Встречаемость нарушений, типичных для пожилого и старческого возраста, у не протезированных пациентов с остеоартритом и разным уровнем витамина D (в %).

Примечание: Примечание: различия в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

Анализ по индексу коморбидности CIRS-G показал (табл. 18), что у не протезированных пациентов при дефиците витамина D на одного пациента с ОА приходилось в среднем 8 коморбидных заболеваний, при недостаточности - 6, а при достаточном уровне витамина D - 5 заболеваний.

Установлены достоверные различия по суммарному баллу коморбидности между группами пациентов по уровню витамина D. Так, у пациентов с дефицитом витамина D и недостаточным уровнем значения были достоверно выше в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,001$). У пациентов с дефицитом витамина D в сравнении с достаточным уровнем

витамина D отмечалось большее количество патологией ($p \leq 0,001$), такая же тенденция была и при недостаточном уровне витамина D ($p \leq 0,05$).

Таблица 18 - Сравнительный анализ показателей по гериатрическому варианту кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G у не протезированных пациентов с разным уровнем витамина D ($M \pm m$).

Показатели	Дефицит	Недостаточный уровень	Достаточный уровень
Суммарный балл	23,32±1,54***	17,21±1,01***	11,07±1,22
Общее количество категорий с патологией	7,82±0,42***	6,13±0,62*	4,75±0,67
Количество категорий с уровнем тяжести “3” и “4”	6,32±0,87***	4,34±0,77***	1,45±0,98
Индекс тяжести	2,98±0,12**	2,77±0,23	2,33±0,24

Примечание: достоверность различий по критерию Манна-Уитни в сравнении с достаточным уровнем витамина D при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

Количество категорий с уровнем тяжести “3” и “4” у пациентов с ОА было достоверно выше при дефиците ($p \leq 0,001$) и недостаточном уровне ($p \leq 0,001$) витамина D. Индекс тяжести коморбидной патологии был выше у обследуемых с дефицитом витамина D в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,01$).

Таким образом, при дефиците витамина D на одного пациента с ОА пожилого возраста приходится в среднем 8 коморбидных заболеваний, при недостаточности - 6, а при достаточном уровне витамина D - 5 заболеваний. Для пациентов с дефицитом витамина D характерен более высокий уровень коморбидности в сравнении с достаточным уровнем витамина D, что проявляется более высоким суммарным баллом коморбидности, большим количеством коморбидных патологий и количеством заболеваний с более выраженной тяжестью патологии, также более высоким индексом тяжести.

Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями функционального состояния у не протезированных пациентов представлены на рисунке 19.

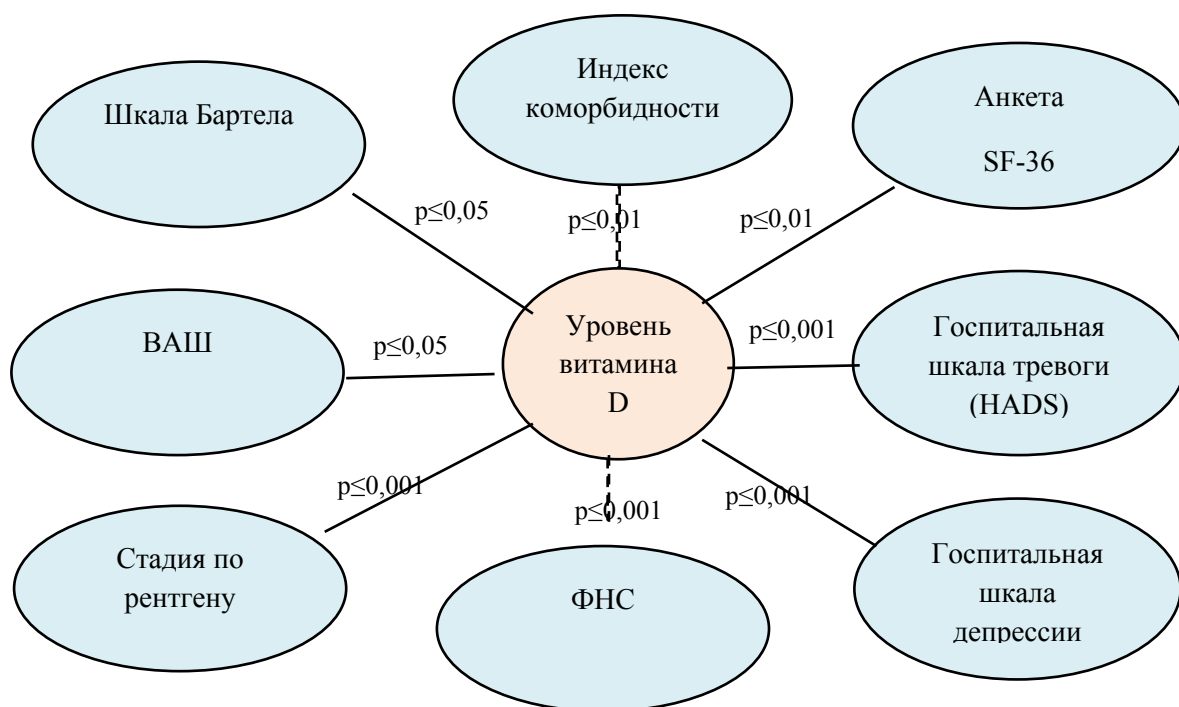


Рисунок 19 - Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями функционального состояния у не протезированных пациентов с остеоартритом.

Анализ показал, что у не протезированных пациентов с ОА уровень витамина D был отрицательно взаимосвязан с такими показателями как индекс коморбидности, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкале ВАШ, нарушениями функции сустава (ФНС) и положительно с показателями анкеты качества жизни SF-36 и шкалы Бартел. Можно сказать, что при более низком уровне витамина D у не протезированных пациентов отмечаются более высокий показатель коморбидности, уровень болевого синдрома, тревоги и депрессии, стадия заболевания по рентгену и нарушений функции сустава, низкое качество жизни и низкая функциональная активность (зависимость со стороны).

3.6. Влияние уровня витамина D на клинические показатели и функциональное состояние протезированных пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет.

В процессе исследования проведен сравнительный анализ функционального состояния пациентов с ОА в возрасте старше 60 лет после протезирования (табл. 19).

Таблица 19 - Сравнительный анализ функционального состояние пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет не протезированных и протезированных ($M \pm SD$).

Показатели	Не протезированные	Протезированные	Достоверность различий
Шкала оценки питания MNA	22,26±2,69	21,42±5,61	
Шкала Бартела	82,50±31,96	100,0±8,44	0,004
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	3,91±2,16	2,83±1,60	0,05
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	9,97±1,53	4,33±2,34	<0,001
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	11,03±1,93	3,33±2,16	<0,001
Анкета оценки качества жизни SF-36	72,33±15,86	76,50±34,45	
Функциональная способность суставов (ФНС)	2,33±0,65	2,00±0,00	

Примечание: достоверность различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Выявлено, что протезированные пациенты с дефицитом витамина D менее подвержены депрессии и тревожным состояниям ($p < 0,001$). Уровень болевого синдрома по ВАШ у пациентов после протезирования ниже по сравнению с не протезированными пациентами ($p = 0,05$). Кроме того, протезированные пациенты имеют более высокие показатели по шкале Бартела ($p = 0,004$). Средние значения по всем показателям оказались достоверно больше в группе протезированных пациентов.

В отношении результатов по функциональной способности суставов среди протезированных пациентов (табл. 20) выявлено, что пациенты с дефицитом витамина D достоверно чаще имели 2 степень нарушений в сравнении с недостаточным ($p \leq 0,001$) и достаточным уровнем ($p \leq 0,001$).

Среди пациентов достаточным уровнем витамина D 1 степень нарушения функции сустава встречался достоверно чаще чем при дефиците ($p \leq 0,001$).

Таблица 20 - Сравнительный анализ по функциональной способности суставов среди протезированных пациентов по уровню витамина D.

Показатели		Дефицит		Недостаточный		Достаточный	
		n	%	n	%	n	%
Степень нарушения функции сустава	1-я степень	0	0,0 б***	24	32,4 б*	7	46,7
	2-я степень	11	100,0 а***б***	46	62,2 б*	8	53,3
	3-я степень	0	0	4	5,4	0	0

Примечание: достоверность различий по критерию χ^2 а - в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

Уровень качества жизни и оценка здоровья в течение последних четырех недель значительно выше в группе с дефицитом витамина D. Выявлены также достоверные отличия в отношении вопроса к пациентам «Каким было ваше здоровье в течение последних четырех недель?» (табл. 21).

При этом результаты у пациентов с дефицитом были выше, поэтому тенденция о влиянии витамина D здесь не прослеживается. Очевидно, эффективность протезирования в группах с различным уровнем витамина D варьирует случайным образом и требует дальнейшего изучения взаимосвязей результата лечения с исходными данными у пациентов. Другие показатели не имели достоверных отличий в зависимости от уровня витамина D.

Таблица 21 - Сравнительный анализ качества жизни среди протезированных пациентов в зависимости от уровня витамина D (M±SD).

Показатели	Дефицит	Недостаточный уровень	Достаточный уровень	p-value
Анкета качества жизни SF-36	88,45±16,16	74,62±17,97	81,33±15,00	0,044*
Общее состояние	1,36±0,67	1,12±0,33	1,07±0,26	0,245
Состояние сейчас по сравнению с таковым год назад	1,55±0,52	1,45±0,53	1,40±0,51	0,754
Физические нагрузки в течение дня	24,18±5,25	21,70±6,60	24,00±5,77	0,323
Затруднения в работе	6,73±1,62	6,50±1,68	7,33±0,98	0,222
Здоровье в течение последних четырех недель	33,73±10,28	24,27±10,93	28,07±9,83	0,018*

Примечание: *достоверность различий при $p \leq 0,05$.

Корреляционный анализ среди протезированных пациентов между уровнем витамина D и анкетой оценки качества жизни SF-36, а также функциональной способности суставов показал, что показатель функциональной способности суставов оказался положительно связан с показателем качества жизни ($r=0,31$).

Анализ наличия сопутствующих соматических заболеваний у протезированных пациентов (рис. 20) показал, что при недостаточности витамина D встречаемость у пациентов хронических неинфекционных заболеваний распределилась следующим образом: АГ встречалась у 4 из 5 пациентов, ИБС имели почти $\frac{1}{2}$ обследуемых, у $\frac{1}{3}$ больных был РА и ХОБЛ, у $\frac{1}{4}$ - ХСН и ЯБ, СД - у более $\frac{1}{5}$ обследуемых, онкологическая патология у $\frac{1}{10}$ и ОНМК – 8%.

У пациентов с недостаточным уровнем витамина D встречаемость сопутствующей соматической патологии распределилась следующим образом: АГ встречалась у 8 из 10 пациентов, ИБС у $\frac{1}{2}$ больных, ХОБЛ – $\frac{1}{4}$, РА у $\frac{1}{3}$, каждый пятый обследуемый имел ХСН, ЯБ и СД, онкологическая патология $\frac{1}{10}$, ОНМК у 7%.

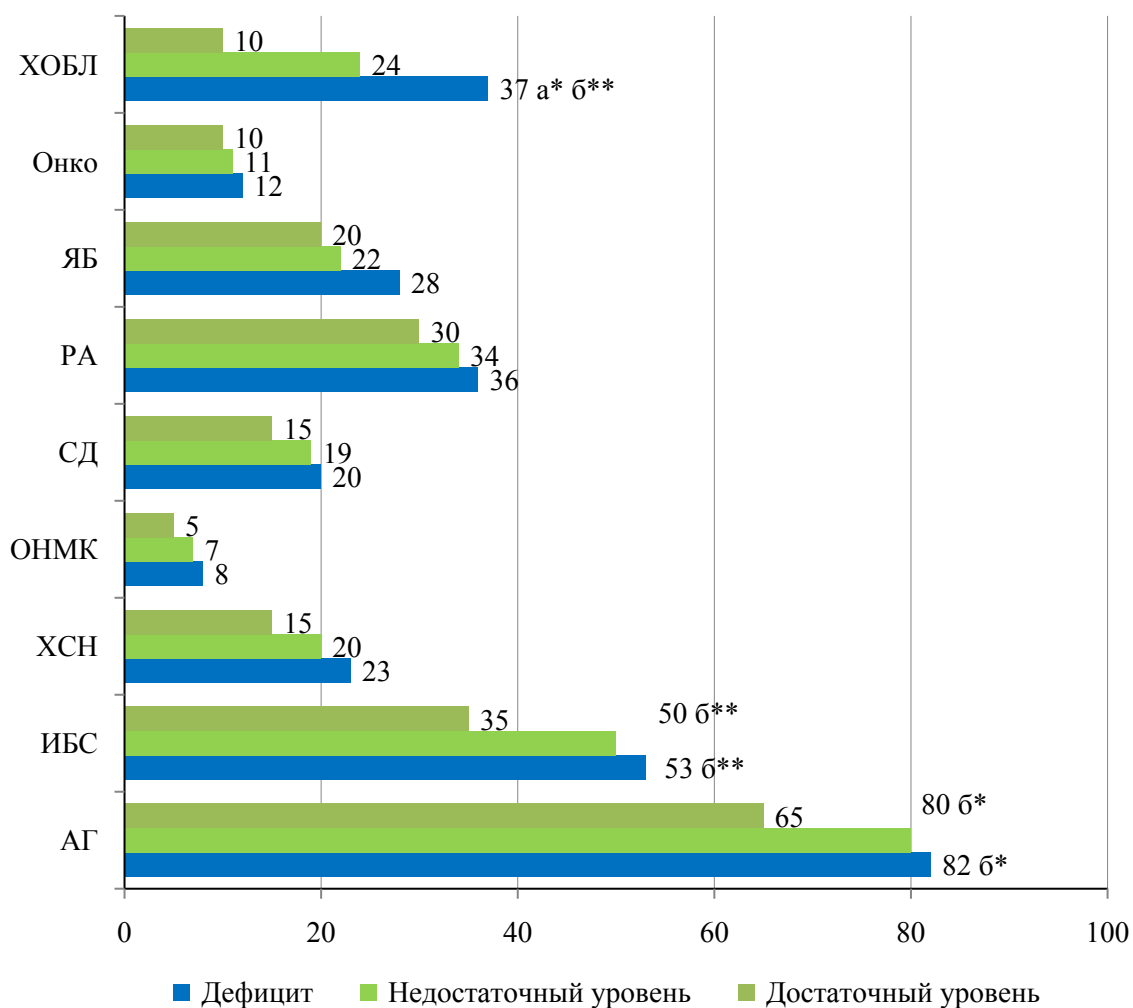


Рисунок 20. Наличие сопутствующих соматических заболеваний у протезированных пациентов с разным уровнем витамина D (в %).

Примечание: различия в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при $**p \leq 0,01$, $*p \leq 0,05$.

Анализ различий между показал, что в группе с дефицитом витамина D по сравнению с недостаточностью чаще отмечались ХОБЛ ($p \leq 0,05$), а в сравнении с достаточным уровнем: АГ ($p \leq 0,05$), ИБС ($p \leq 0,01$) и ХОБЛ ($p \leq 0,01$).

Таким образом, пациенты, имеющие более низкие показатели витамина D, чаще страдали различной соматической патологией: сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Анализ гериатрических синдромов у протезированных пациентов (рис.21) показал, что в группе имеющих дефицит витамина D у ½ были нарушения слуха и зрения, каждый третий имел проблемы с глотанием и нарушения дефекаций. Среди пациентов с достаточным уровнем витамина D отмечалась такая тенденция: 1/5 были нарушения слуха и нарушения мочеиспусканий, у 15% были проблемы с глотанием, а у каждого десятого – нарушения зрения, пережевывания пищи и дефекаций.

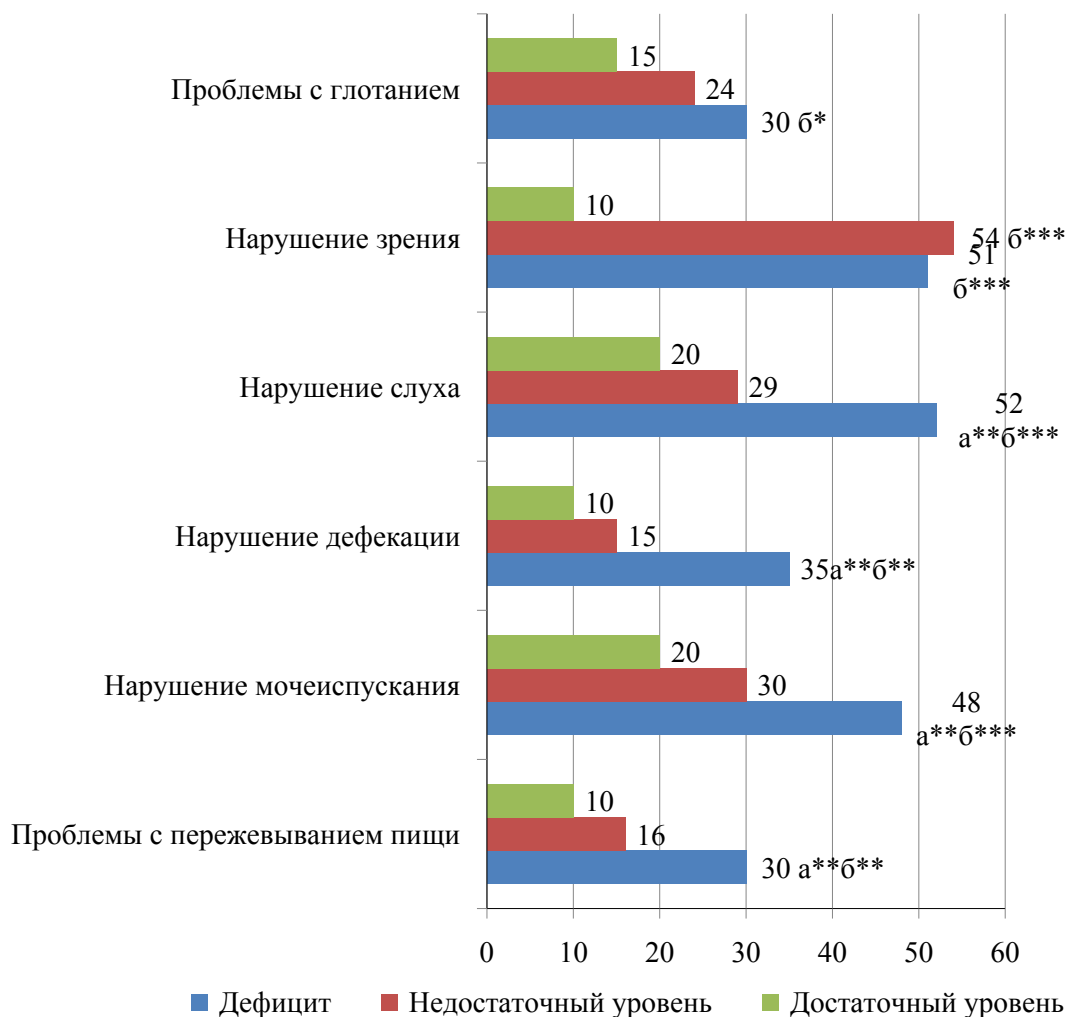


Рисунок 21. Анализ гериатрических синдромов у протезированных пациентов с разным уровнем витамина D (в %).

Примечание: различия в сравнении с недостаточным уровнем, б - в сравнении с достаточным, при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

Обследуемые с дефицитом витамина D в сравнении с недостаточным уровнем чаще имели нарушения слуха ($p \leq 0,01$), проблемы с пережевыванием пищи ($p \leq 0,01$), нарушением мочеиспускания ($p \leq 0,01$) и дефекации ($p \leq 0,01$). Пациенты с недостаточным уровнем витамина D в сравнении с достаточным имели чаще нарушения зрения ($p \leq 0,001$).

Таким образом, протезированные пациенты с ОА, имеющие дефицит витамина D чаще имели нарушения зрения и слуха, проблемы с мочеиспусканием и дефекациями, а также проблемы с пережевыванием пищи, то есть для них чаще характерны такие гериатрические синдромы как сенсорные дефициты, недержание мочи, запоры и синдром мальнутриции.

По методике CIRS-G у протезированных пациентов (табл. 22) установлено, что при дефиците витамина D на одного пациента с ОА приходилось в среднем 7 коморбидных заболеваний, при недостаточности - 6, а при достаточном уровне витамина D - 5 заболеваний.

По суммарному баллу коморбидности у пациентов с дефицитом витамина D значения были достоверно выше в сравнении с достаточным уровнем ($p \leq 0,001$). У обследуемых с дефицитом витамина D в сравнении с достаточным уровнем витамина D отмечалось большее количество патологией ($p \leq 0,05$). У лиц с ОА количество категорий с уровнем тяжести "3" и "4" было достоверно выше при дефиците ($p \leq 0,05$) в сравнении с достаточным уровнем.

Таким образом, у протезированных пациентов с ОА при дефиците витамина D на одного пациента приходится в среднем 7 коморбидных заболеваний, при недостаточности - 6, а при достаточном уровне витамина D - 5 заболеваний. Более высокий уровень коморбидности характерен для протезированных пациентов с дефицитом витамина D, что проявляется более высоким суммарным баллом коморбидности, большим количеством коморбидных патологий и количеством заболеваний с более выраженной тяжестью патологии.

Таблица 22 - Сравнительный анализ показателей по гериатрическом варианту кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G у протезированных пациентов с разным уровнем витамина D.

Показатели	Дефицит	Недостаточный уровень	Достаточный уровень
Суммарный балл	18,23±1,99***	14,67±1,69	11,34±1,48
Общее количество категорий с патологией	6,92±0,83*	5,59±0,91	4,78±0,88
Количество категорий с уровнем тяжести “3” и “4”	4,26±0,98*	2,98±0,82	2,01±0,96
Индекс тяжести	2,63±0,23	2,62±0,31	2,37±0,38

Примечание: достоверность различий по критерию Манна-Уитни в сравнении с достаточным уровнем витамина D при *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$.

На рисунке 22 представлены корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями функционального состояния у протезированных пациентов.

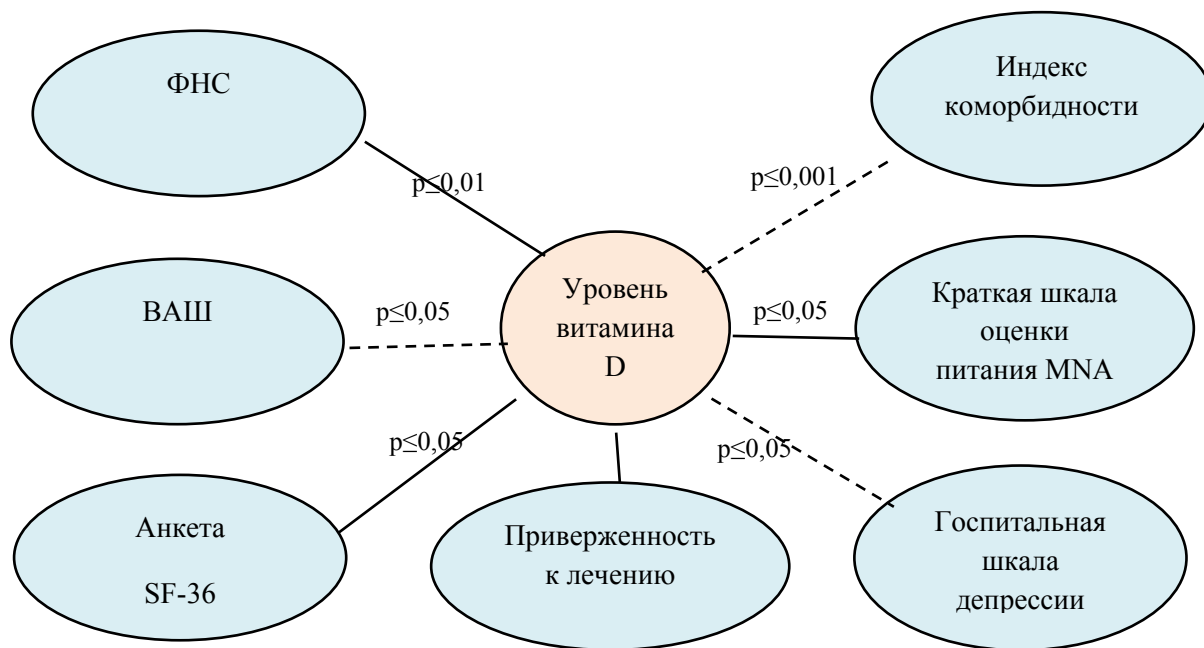


Рисунок 22 - Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями функционального состояния у протезированных пациентов.

Анализ показал, что у протезированных пациентов уровень витамина D был отрицательно взаимосвязан с такими показателями как индекс коморбидности, госпитальная шкала депрессии HADS, по шкале ВАШ, и положительно с показателями по Краткой шкале оценки питания MNA, нарушениями функции сустава (ФНС), анкеты качества жизни SF-36, приверженности к лечению. Можно сказать, что при более низком уровне витамина D у протезированных пациентов отмечаются более высокий показатель коморбидности, уровень болевого синдрома и депрессии, нарушения функции сустава, низкое качество жизни и ниже приверженности к лечению, более выражен риск нарушения питания.

3.7. Взаимосвязь уровня витамина D и биохимических показателей крови у пациентов пожилого и старческого возраста с остеоартритом

Результаты исследования взаимосвязи уровня витамина D и биохимических показателей крови у пациентов пожилого и старческого возраста с ОА представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Вероятность недостатка витамина D у лиц с разными биохимическими показателями крови.

Биохимические показатели	Витамин D до 20		p-уровень
	ОШ нескорректированное	95% ДИ	
ЛПНП	0,85	0,64-1,12	0,249
ЛПВП	0,83	0,52-1,33	0,450
Креатинин	1,00	0,99-1,02	0,603
Глюкоза	1,25	1,03-1,51	0,025*
Общий белок	0,95	0,90-1,01	0,093
Альбумин	1,00	0,90-1,11	0,990
Холестерин	0,96	0,76-1,22	0,756
ТГ	1,14	0,75-1,72	0,547
Мочевая кислота	1,00	1,00-1,00	0,568
Са	0,33	0,07-1,68	0,183
ТТГ	1,04	0,83-1,31	0,713

Примечание: p рассчитывалось с помощью логистической регрессии, где зависимая переменная 0 – витамин D больше 20, 1 – витамин D меньше 20, независимая

представлена количественным признаком. ОШ – отношение шансов. *Достоверная взаимосвязь с недостатком витамина D.

Выявлено, что большинство биохимических показателей не взаимосвязаны с недостатком витамина D, за исключением уровня глюкозы.

Его повышение за пределы нормы может указывать на недостаток витамина D. Выявлено, что уровень глюкозы выше 6,1 ммоль/л является показателем повышенной вероятности недостатка витамина D у пациентов старше 60 лет с ОА (табл. 24).

Таблица 24 - Вероятность недостатка витамина D у лиц с разными биохимическими показателями крови.

Показатели	Витамин D до 20		p-уровень
	ОШ <small>не скорректированное</small>	95% ДИ	
ЛПНП: ≤0,18	1,00		
>0,18	1,15	0,40–3,34	0,792
ЛПВП: <0,9	1,00		
0,9–1,69	0,78	0,14–4,47	0,781
>1,69	0,71	0,12–4,17	0,706
Креатинин: 53–97	0,96		
>97	1,00	0,46–2,00	0,914
Глюкоза: 3,9–6,1	1,00		
>6,1	2,18	1,11–4,26	0,023
Общий белок: <65	4,67		
65–85	2,65	0,40–53,9	0,217
>85	1,00	0,32–22,1	0,367
Холестерин: 3,6–4,5	1,70		
>4,6	1,00	0,85–3,4	0,133
ТГ: ≤1,8	0,67		
>1,8	1,00	0,34–1,31	0,245
Мочевая кислота:			
<137	1,55		
137–360	1,46	0,32–7,41	0,581
>360	1,00	0,62–3,45	0,384
Ca: <2,25	2,57		
2,25–2,7	2,79	0,28–23,3	0,402
>2,7	1,00	0,33–23,3	0,344
ТТГ: <0,3	2,17		
0,3–4	0,79	0,11–40,8	0,606
>4	1,00	0,28–2,21	0,658

Примечание: p рассчитывалось с помощью логистической регрессии, где зависимая переменная 0 – витамин D больше 20, 1 – витамин D меньше 20, независимая представлена категориальным признаком. ОШ – отношение шансов.

По остальным биохимическим показателям наличия значимой вероятности взаимосвязи уровня витамина D с повышенными результатами не выявлено.

Исследована вероятность иметь недостаток витамина D у лиц с ОА с разными биохимическими показателями крови в группе протезированных и не протезированных пациентов. Установлено, что вероятность недостатка витамина D у не протезированных лиц старше 60 лет с ОА зависит от уровня глюкозы, а у протезированных – от уровня альбумина и тиреотропного гормона. Для других биохимических показателей закономерностей выявлено не было (табл. 25).

Таблица 25 - Вероятность иметь недостаток витамина D у лиц с остеоартритом с разными биохимическими показателями крови в группе протезированных и не протезированных.

Биохимические показатели	Витамин D до 20		p-уровень (не протезированные/ протезированные)
	ОШ не протезированные (95% ДИ)	ОШ протезированные (95% ДИ)	
ЛПНП	0,82 (0,58-1,14)	0,84 (0,46-1,53)	0,242/0,572
ЛПВП	0,93 (0,54-1,60)	0,54 (0,15-1,89)	0,805/0,337
Креатинин	1,00 (0,98-1,02)	1,01 (0,98-1,03)	0,883/0,495
Глюкоза	1,31 (0,99-1,75)	1,13 (0,76-1,69)	0,062 /0,542
Общий белок	0,95 (0,88-1,03)	0,97 (0,88-1,07)	0,206/0,545
Альбумин	0,91 (0,78-1,06)	1,27 (1,00-1,62)	0,231/ 0,046
Холестерин	0,88 (0,65-1,17)	1,12 (0,70-1,79)	0,378/0,649
ТГ	1,10 (0,65-1,84)	1,44 (0,62-3,36)	0,721/0,396
Мочевая кислота	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,01)	0,450/0,792
Са	0,47 (0,08-2,90)	0,25 (0,01-6,45)	0,416/0,404
ТТГ	0,91 (0,68-1,21)	1,60 (1,02-2,48)	0,507/ 0,040

Примечание: p рассчитывалось с помощью логистической регрессии, где зависимая переменная 0 – витамин D больше 20, 1 – витамин D меньше 20, независимая представлена количественным признаком. ОШ – отношение шансов.

3.8. Сравнительный анализ функционального состояния пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет спустя 12 месяцев наблюдения

За время наблюдения (12 месяцев) (табл. 26) в группе пациентов, получавших терапию витамином D в дозе 4000 МЕ (48 пациентов), отмечено улучшение параметров качества жизни ($p \leq 0,001$), снижение уровня болевого синдрома по ВАШ ($p \leq 0,001$), повысилась приверженность к лечению ($p \leq 0,001$), отмечалось снижение по шкалам депрессии ($p \leq 0,001$) и тревоги ($p \leq 0,001$), улучшение нутриативного статуса ($p \leq 0,001$).

Таблица 26 - Сравнительный анализ функционального состояния пациентов с остеоартритом в возрасте старше 60 лет на фоне приема витамина D в течение 12 месяцев наблюдения.

Переменные	Витамин D 4000 МЕ		Витамин D 2000 МЕ		Достоверность различий
	До терапии	Через 12 мес.	До терапии	Через 12 мес.	
Шкала оценки питания MNA, балл, Ме (Q1–Q3)	21,5 (19,5–23,2)	23,5 (23,5–24,0) ***	20,5 (18,5–22,5)	20,5 (18,5–22,5)	0,049
ВАШ, балл, Ме (Q1–Q3)	5 (4–6)	3 (2–3) ***	5 (4–7)	6 (4–8)	0,012
Приверженность к лечению, n – %	10–20,4	39–79,6 ***	12–22,4	14–77,2	–
Тревога, балл, Ме (Q1–Q3)	8 (7–9)	7 (4–7) ***	8 (7–10)	8 (7–9)	–
Депрессия, балл, Ме (Q1–Q3)	9 (8–9)	7 (4–8) ***	9 (8–10)	10 (9–10)	0,051
Качество жизни, балл, Ме (Q1–Q3)	80 (49–95)	94 (91–100) ***	77 (48–88)	78 (49–89)	0,001
Витамин D, Ме (Q1–Q3)	25 (22–29)	35 (33–38) ***	23 (21–27)	24 (21–28) ***	0,001

Примечание: достоверность различий по критерию U Манна-Уитни до и после терапии при *** $p \leq 0,001$, * $p \leq 0,05$.

В группе пациентов, получавших терапию витамином D в дозе 4000 МЕ, уровень витамина D увеличился с $23,83 \pm 1,32$ МЕ до $36,83 \pm 1,21$ МЕ ($p \leq 0,001$). 48 пациентов принимали витамина D в профилактической дозе (2000 МЕ), уровень витамина D у них увеличился с $22,01 \pm 1,36$ МЕ до

25,06±1,22 МЕ ($p \leq 0,001$). У пациентов, которые принимали витамин D в дозе 4000 МЕ, в отличие от принимавших в дозе 2000 МЕ, отмечались достоверно более высокие показатели по опроснику питания MNA($p=0,049$), более низкие показатели болевого синдрома по ВАШ ($p=0,012$), депрессии ($p=0,051$), более высокие показатели качества жизни ($p=0,001$).

Таким образом, у пациентов с ОА пожилого и старческого возраста с дефицитом и недостаточностью витамина D на фоне приема витамина D в дозе 4000 МЕ улучшилось качество жизни, эмоциональное состояние, самочувствие, а профилактическая доза в 2000 МЕ оказалась неэффективна.

3.9. Алгоритм прогнозирования риска неблагоприятного течения остеоартрита у пациентов в возрасте старше 60 лет

С целью анализа риска неблагоприятного течения ОА у пациентов в возрасте старше 60 лет нами выбрана группа пациентов, у которых оперативного лечения не проводилось.

Для этих целей все пациенты по особенностям течения заболевания на основе данных клинического обследования, анкетирования, рентгенологического обследования были разделены на две группы: первая группа – 44 пациента (44%) с относительно благоприятным течением заболевания, для которых характерно медленное прогрессирование заболевания, и вторая группа – 56 (56%) – пациенты с быстрым прогрессированием заболевания и имеющие 3-ю или 4-ю рентгенологическую стадию заболевания и ФНС 2–3-й степени.

Сравнительный анализ показателей по данным оценки функционального состояния и лабораторных исследований у пациентов в возрасте старше 60 лет с благоприятным и неблагоприятным течением ОА (табл. 27) показал, что пациенты с более благоприятным течением ОА, в

отличие от пациентов с неблагоприятным течением заболевания, имели более высокий уровень витамина D ($p=0,009$) и показатель качества жизни по методике SF-36 ($p=0,002$), более низкую степень функциональной способности суставов ($p=0,000$) и рентгенологическую стадию заболевания ($p<0,000$), более низкую шкалу Бартел и более высокий индекс коморбидности, а из лабораторных показателей – более низкий уровень глюкозы ($p=0,06$) и мочевины ($p=0,05$).

Таблица 27 - Показатели функционального состояния и лабораторных исследований у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением остеоартрита ($M\pm m$).

Показатели	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение	Критерий U Манна-Уитни
Шкала оценки питания MNA (баллы)	21,93±0,35	22,25±0,38	
Шкала Бартела (баллы)	96,87±2,41	86,22±1,98	<0,001
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (баллы)	3,86±0,34	3,55±0,25	
Госпитальная шкала тревоги (HADS) (баллы)	6,27±0,49	7,25±0,47	
Госпитальная шкала депрессии (HADS) (баллы)	7,22±0,54	7,82±0,52	
Индекс коморбидности	13,06±2,23	21,52±1,98	0,006
Анкета оценки качества жизни SF-36 (баллы)	96,18±2,39	81,85±3,05	0,002
Функциональная способность суставов (ФНС)	2,46±0,26	2,23±0,15	<0,001
Рентгенологическая стадия	2,0±0,04	3,01±0,06	<0,001
Витамин D (нг/мл)	23,95±1,01	20,83±0,61	0,009
Мочевина (ммоль/л)	264,29±16,11	313,11±12,04	0,005
Глюкоза (ммоль/л)	5,74±0,22	6,23±0,11	0,061

Таким образом, обследуемые с более благоприятным течением ОА, в отличие от пациентов с неблагоприятным течением заболевания, имеют более высокий уровень витамина D, качества жизни, индекс Бартел, а также более низкий уровень коморбидности, степень функциональной способности суставов и рентгенологическую стадию заболевания.

Нами был разработан алгоритм прогнозирования показателя риска неблагоприятного течения ОА у не оперированных пациентов на основе результатов обследования.

Поиск взаимосвязей показателя риска неблагоприятного течения ОА у не оперированных пациентов и факторов, способствующих ему, проводился с помощью корреляционного и регрессионного анализа с построением регрессионного уравнения вида:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$$

В качестве независимых переменных X_1, X_2, \dots, X_n выступали биохимические показатели крови, показатели анкетирования; Y – зависимый признак (показатель риска неблагоприятного течения ОА); b_1, b_2, \dots, b_n = коэффициенты регрессии.

Для оценки зависимого признака, то есть показателя риска неблагоприятного течения ОА у пациентов в возрасте старше 60 лет, нами использовались данные клинического обследования, опроса, анкетирования, данные рентгенологического исследования, биохимических исследований, на основании чего из всех пациентов нами были выделены 50 человек (50,0%), показатели которых говорили об неблагоприятном течении ОА. Данные пациенты имели 3-ю или 4-ю рентгенологическую стадию заболевания и ФНС 2–3-й степени.

С помощью множественного регрессионного анализа нами было построено регрессионное уравнение, позволяющее определить величину показателя риска неблагоприятного течения ОА по факторам: уровень витамина D, ВАШ шкала, нарушение функции суставов, индекс коморбидности (по гериатрическом варианту кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G). Для этого из факторов были отобраны независимые признаки, имеющие значимую корреляционную связь с показателем риска неблагоприятного течения ОА и не имеющие таких связей друг с другом. В эти показатели вошли: фактор D – уровень

витамина D, фактор ВАШ - шкала ВАШ, фактор ФНС - нарушение функции суставов, ИК - индекс коморбидности.

В результате проведенного регрессионного анализа получено следующее уравнение зависимости показателя риска неблагоприятного течения ОА от показателей состояния здоровья:

$$\text{ПРНТ (усл. ед.)} = 1,346 - 0,010 \cdot \text{фактор D} - 0,015 \cdot \text{фактор ВАШ} - 0,043 \cdot \text{фактор ФНС} - 0,012 \cdot \text{фактор ИК}$$

Ограничение модели: пациенты в возрасте старше 60 лет с ОА, у которых не было оперативного лечения, имеющие значения, находящиеся в интервале: фактор D (уровень витамина D) – от 6 до 44, фактор ВАШ (шкала ВАШ) – от 0 до 9 баллов, фактор ФНС - от 1 до 3 степени, ИК (индекс коморбидности) от 1 до 48.

В результате исследования пациенты с показателем риска неблагоприятного течения ОА имели показатели 0,62 усл. ед. и выше, данные значения и были взяты за основу.

Таким образом, результаты, полученные с помощью регрессионного уравнения, следует оценивать так: если ПРНТ составляет 0,62 усл. ед. и более, то определяют хороший уровень адаптации, если 0,63 усл. ед. и менее – низкий уровень.

Все коэффициенты уравнения значимы на уровне 5% ($p\text{-level} < 0,05$). Уравнение объясняет 70,1% ($RI=0,701$) вариаций зависимости, то есть большую часть выборки, что является достаточным для достоверности модели.

Информативность модели была проверена на 32 пациентах пожилого возраста с остеоартритом. Результаты показали, что процент предсказаний с допустимой погрешностью составил 76,7%.

Таким образом, с помощью рассматриваемой модели можно определить величину показателя риска неблагоприятного течения остеоартрита по уровню витамина D, значению шкалы ВАШ, степени нарушения функции суставов и индексу коморбидности по гериатрическому варианту кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G.

Описанная регрессионная модель показывает взаимосвязь данных показателей и позволяет судить о величине риска неблагоприятного течения ОА.

Разработанная регрессионная модель дает возможность определить показатель риска неблагоприятного течения ОА и тем самым выявить пациентов с высокими показателями риска для своевременного проведения профилактических мероприятий.

3.10. Совершенствование подходов к терапии и профилактике остеоартрита у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона, с учетом уровня витамина D

В результате проведенного исследования и с учетом полученных результатов нами предложены следующие подходы к терапии и профилактике ОА у пациентов, проживающих в условиях Арктического региона.

Сравнительный анализ обеспеченности пациентов пожилого и старческого возраста витамином D показал, что 90% обследованных страдают его дефицитом или недостаточностью, которые непосредственно связаны с более ранним и прогрессивным развитием ОА, с более выраженными нарушениями функций суставов, что, в свою очередь, указывает на необходимость проведения скрининга на обеспеченность витамином D указанной когорты пациентов.

В результате исследования выявлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и наличием сопутствующих соматических заболеваний, что позволяет рассматривать состояние дефицита и недостаточности витамина D как фактор риска развития этих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста.

Анализ обеспеченности витамином D пациентов, проживающих в условиях Арктического региона, позволит преждевременно выявлять у указанных пациентов симптомы старческой астении и ряд других геронтологических синдромов, что при своевременно начатой терапии витамином D в адекватных дозах улучшит качество жизни пациентов, проживающих на Севере, и даст возможность прогнозировать более неблагоприятное течение ОА у таких пациентов.

Целесообразно включение витамина D в лечение ОА у пациентов Арктического региона с учетом того, что в ходе проведенного исследования выявлена взаимосвязь между уровнем витамина D и нарушениями функций суставов, уровнем болевого синдрома.

Исходя из результатов проведенного исследования, считаем целесообразным включение определения уровня витамина D у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, в дополнительную диспансеризацию определенных групп граждан взрослого населения (рис. 23). На сегодняшний день витамин D не включен в клинические рекомендации по профилактике и лечению ОА, считаем необходимым обратиться в Ассоциацию ревматологов России для рассмотрения вопроса о включении витамина D в вышеуказанные рекомендации.

С учетом условий проживания пациентов в Арктическом регионе, а именно, недостаточная инсоляция, низкая температура, нетипичный фотопериодизм (недостаток либо избыток солнечного света), высокая влажность в определенные периоды года, ветреная погода, сухость в морозное время, высокая или нестабильная геомагнитная активность, считаем профилактической дозой витамина D 4000 МЕ в сутки для пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, пациенты, не

выезжающие в южные широты, должны принимать витамин в указанной дозе постоянно.



Рисунок 23 - Алгоритм диспансеризации лиц старше 60 лет при наличии у него остеоартрита.

По результатам проведенного исследования стоит обратить внимание на выраженное наличие коморбидной патологии у пациентов

пожилого и старческого возраста с дефицитом витамина D, что стоит учитывать при оказании медицинской помощи.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования нами было установлено, что среди клинических характеристик пациентов с ОА коленных суставов возрасте старше 60 лет, которым не проводилось оперативное лечение, можно отметить: среднюю длительность заболевания 5-9 лет, поражение обеих суставов, медленное прогрессирование заболевания, повышенную массу тела или ожирение, преобладание возрастного и смешанного фенотипа ОА, наиболее частые жалобы на болевой синдром. Полученные нами данные согласуются с мнением других исследователей

Для пациентов группы протезированных наиболее характерно: длительность заболевания более 10 лет, поражение обеих коленных суставов, преобладание индекса массы тела более 30 м/кг² или избыточной массы тела, а также наиболее частый метаболический тип ОА, среди жалоб характерных не более чем 20% пациентов, можно отметить нарушение походки, ухудшение качества жизни и мышечную слабость.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о повсеместном распространении дефицита витамина D в арктической климатогеографической зоне. Первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных регионах страны показывают, что в данной климатической зоне 72,1% обследованных имели дефицит и недостаточность витамина D, при этом достаточный уровень витамина D диагностировался только в 27,8% случаев [4, 5]. Вероятно, это связано с особенностями Арктической климатогеографической зоны, которая характеризуется определенным составом природно-климатических факторов, создающих существенный риск для возникновения нарушений здоровья лиц, подвергающихся воздействию данных условий.

Негативное влияние на организм жителей Заполярья оказывают следующие факторы: недостаточная инсоляция, низкая температура, нетипичный фотопериодизм (недостаток либо избыток солнечного света),

высокая влажность в определенные периоды года, ветреная погода, сухость в морозное время, высокая или нестабильная геомагнитная активность. Из проведенного анализа видно, что 84,85% пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D составили представители женского пола, и лишь 15,15% - мужчины.

В результате обследования 200 пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона (г. Мурманск), с достоверным диагнозом «остеоартрит» выявлено, что частота встречаемости дефицита и недостаточности витамина D среди пациентов составила 27,5 и 62,5% соответственно, только 10% пациентов имели достаточный уровень витамина D. Важно отметить, что частота встречаемости дефицита и недостаточности витамина D среди пациентов с ОА, получающих консервативную терапию, составила 92% (менее 30 нг/мл), всего у 8% обследуемых пациентов выявлен нормальный уровень витамина D (30 и более нг/мл).

Результаты трех систематических обзоров и метаанализов выявили связь между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке и прогрессированием рентгенологической картины ОА [64, 78, 181]. Тем не менее два когортных исследования не обнаружили связи между низким содержанием витамина D в сыворотке крови и развитием ОА крупных суставов в течение периода наблюдения более 10 лет [124, 143].

В исследованной выборке число лиц, имеющих нормальное содержание витамина D, было недостаточно для полноценного статистического исследования пациентов с ОА и нормой исследуемого показателя. Поэтому проводилось сравнение в группах, имеющих дефицит и недостаток витамина D. Первая группа – 33 пациента (35,86%) – с дефицитом витамина D, вторая – 59 (64,14%) – с недостаточностью уровня исследуемого витамина.

В проведенном исследовании по результатам рентгенологического анализа выявлено, что более выраженная рентгенологическая стадия

заболевания отмечалась в первой группе пациентов. Сравнительный анализ показал, что 66,7 и 50,8% пациентов в группах 1 и 2 характеризовались III и IV рентгенологической стадией ОА ($p < 0,01$). II стадию заболевания имели 33% пациентов из 2-й группы и 50% обследуемых из 1-й группы, то есть у последних чаще наблюдалась II стадия заболевания.

Проведен анализ показателей болевого синдрома у пациентов с ОА по шкале ВАШ. Установлено, что у пациентов с дефицитом витамина D, по сравнению с пациентами с недостаточным уровнем витамина, выявляются более высокие показатели болевого синдрома по ВАШ, то же самое касается и нарушений функций суставов. Так, у пациентов с дефицитом витамина D отмечены более выраженные нарушения функций суставов ($p < 0,001$).

В дальнейшем исследовании, исходя из задач, были проанализированы такие показатели, как риски недостаточности питания, тревоги и депрессии, а также качество жизни у пациентов с дефицитом витамина D. Оценка результатов показала, что данные участники исследования в сравнении с таковыми, имеющими недостаток витамина D, чаще имеют признаки риска недостаточности питания и повышенные показатели тревоги и депрессии.

Важно отметить, что в рутинной практике врача-терапевта, врача общей врачебной практики и врача-ревматолога не всегда учитываются указанные показатели, что могло бы послужить более раннему выявлению депрессивных состояний пациентов и, соответственно, более корректному лечению заболевания, в частности, ОА.

Анализ качества жизни проводился по шкале SF-36, при этом учитывался как общий показатель качества жизни по данной шкале, так и качество жизни в разбивке по всем восьми показателям данной шкалы. В результате анализа качества жизни указанной когорты пациентов

получены результаты, свидетельствующие о том, что пациенты с дефицитом витамина D имели более низкое качество жизни ($p < 0,001$).

По анкете качества жизни SF-36 пациенты с дефицитом витамина D имеют ограничения в выполнении физических нагрузок по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D. Пациенты с дефицитом витамина D имеют значительные ограничения в активности из-за боли по сравнению с пациентами с нормативным значением витамина D. Пациенты с дефицитом витамина D оценили выше свое состояние здоровья на данный момент по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D. Пациенты с дефицитом витамина D имеют более низкую жизненную активность по сравнению с пациентами, у которых недостаток или нормальный уровень витамина D. Кроме того, пациенты с дефицитом витамина D имеют ограниченные социальные контакты по сравнению с пациентами, у которых недостаток витамина D. В целом большинство показателей данного опросника были лучше у пациентов с ОА, имеющих недостаток витамина D.

Аналогичная связь между витамином D и качеством жизни была показана у участников пятого Корейского национального обследования состояния здоровья и питания в возрасте 50 лет и старше. В этом исследовании уровень 25(OH)D в сыворотке менее 10 нг/мл был в значительной степени связан с низким качеством жизни [119]. Плохая функция колена, двигательные дисфункции и снижение физической работоспособности также ассоциировались с дефицитом витамина D в других исследованиях [129, 141, 195].

Важно отметить, что пациенты с дефицитом витамина D имеют более низкие показатели по психическому здоровью, свидетельствующие о наличии депрессии, тревожных переживаний, по сравнению с пациентами, у которых недостаток или нормальный уровень витамина D. Полученные данные говорят о необходимости мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с ОА, страдающих, в том числе, дефицитом и

недостаточностью витамина D. Зачастую таким пациентам требуется психологическое консультирование и дополнительная терапия антиконвульсантами, в том числе с использованием антидепрессантов.

Таким образом, в выполненном исследовании была выявлена положительная взаимосвязь практически со всеми шкалами качества жизни, то есть, чем ниже показатель витамина D, тем ниже качество жизни данных пациентов. Однако общее состояние здоровья было отрицательно взаимосвязано с содержанием витамина D, то есть чем выше показатель витамина D, тем ниже оценка состояния здоровья. Проанализировав качество жизни у пациентов с разным уровнем витамина D, у лиц, перенесших оперативное лечение (тотальное эндопротезирование суставов), и находящихся на консервативной терапии, выявлено, что разница в некоторых шкалах качества жизни между пациентами с разным уровнем витамина D отмечалась только в группе не протезированных. В группе протезированных показатели шкал качества жизни не отличались в зависимости от уровня витамина D.

У пациентов пожилого и старческого возраста не протезированных и протезированных с дефицитом витамина D, проживающих в условиях Арктического региона, имеются более выраженные признаки синдрома старческой астении (синдрома мальнутриции, снижения функциональной активности, болевого синдрома, признаки тревоги и депрессии), а также снижения качества жизни. Полученные нами данные согласуются с исследованием Л.В. и Мачехиной и соавт. [22], которые отмечают, что пожилые с синдромом старческой астении наиболее подвержены развитию дефицита витамина D в связи с недостаточным питанием, меньшим пребыванием на солнце и снижением синтеза витамина D в коже, а также понижения синтеза кальцитриола из-за уменьшения процессов гидроксирования в почках.

Проведен анализ встречаемости нарушений, типичных для пожилого и старческого возраста, у пациентов с ОА с различным уровнем витамина D. Показано, что обследуемые группы 1 в сравнении с группой 2 чаще обладали нарушениями ($p < 0,001$) слуха, проблемами с глотанием и дефекацией. У них более распространены ($p < 0,01$) проблемы с мочеиспусканием и пережевыванием пищи. При более высоких показателях содержания витамина D реже выявляются нарушения слуха, дисфагия, запоры, недержание мочи и патологии ротовой полости.

Анализ наличия сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с дефицитом витамина D показал, что встречаемость хронических неинфекционных заболеваний гораздо выше по сравнению со второй группой пациентов, а также – с теми, у кого выявлена норма витамина D. Вероятнее всего, это связано с определенной ролью витамина D в развитии воспалительного процесса, а также приемом пациентами НПВП, направленных на купирование болевого синдрома, что усугубляет течение ряда хронических заболеваний, вызывая декомпенсацию и отсутствие контроля над заболеванием [2, 3, 7].

У не протезированных пациентов с ОА с низким уровнем витамина D имеются более высокий уровень болевого синдрома, тревоги и депрессии, более выраженная рентгенологическая стадия заболевания и степень нарушений функции сустава, низкое качество жизни и низкая функциональная активность (зависимость со стороны). Наши данные согласуются с клиническими рекомендациями 2025 года по ведению пациентов с ОА пожилого возраста [32], в которых говорится о том, что у данных пациентов часто имеется 5-7 гериатрических синдромов, что приводит к прогрессированию старческой астении, развитию зависимости в повседневной жизни, потере автономности, увеличению риска сердечно-сосудистой патологии и смертности.

Среди не протезированных пациентов с ОА при дефиците витамина D на одного пациента приходится в среднем 8 коморбидных заболеваний, при недостаточности витамина D - 6, а при достаточном уровне - 5 заболеваний. Для обследуемых с дефицитом витамина D характерен более высокий уровень коморбидности и большее количество заболеваний с более выраженной тяжестью патологии. В клинических рекомендациях, касающихся ведения ОА с коморбидностью в общей врачебной практике [1], говорится о высокой коморбидности при остеоартрите.

В результате сравнительного анализа между протезированными и не протезированными пациентами с достаточным уровнем витамина D были получены достоверные различия по показателям: шкала оценки возможности выполнения элементарной деятельности (шкала Бартела) ($p=0,004$), анкета оценки качества жизни SF-36 ($p=0,001$), рентгенологические результаты ($p=0,001$) и функциональная недостаточность суставов ($p=0,008$). Средние значения по всем показателям оказались достоверно больше в группе протезированных пациентов. Необходимо учитывать тот факт, что пациенты на момент обследования, по крайней мере, большая их часть, получали терапию витамином D в адекватных дозах, и практически все пациенты проходили соответствующую реабилитацию после оперативного лечения в специализированных центрах реабилитации и восстановительной медицины. Так, по результатам анализа шкалы оценки возможности выполнения элементарной деятельности (шкала Бартела) у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование отмечались более высокие значения.

Следует отметить, что указанные выше результаты исследований получены с учетом того факта, что согласно официальной статистике, заболеваемость ОА среди взрослых составляет более 46 случаев на 1000 человек [37]. В связи с этим были оценены параметры ВАШ двух групп пациентов: протезированные и не протезированные. Совершенно

закономерно выявилось, что уровень боли по ВАШ у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование суставов, значительно ниже по сравнению с не оперированными пациентами.

За время наблюдения (12 месяцев) у не протезированных пациентов с ОА пожилого и старческого возраста, получавших терапию витамином D в дозе 4000 МЕ, отмечено достоверное улучшение параметров качества жизни, снижение уровня болевого синдрома, повышение приверженности к лечению, снижение уровней депрессии и тревоги, а также улучшение нутриативного статуса. Среди пациентов с ОА получавших профилактическую дозу в 2000 МЕ достоверной положительной динамики не наблюдалось.

На основании этого, нами сделаны рекомендации об включении исследования крови на уровень витамина D в алгоритм по раннему выявлению и ведению пациентов старше 60 лет с ОА в программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Мурманской области, а при наличии дефицита – назначение витамина D в дозе 4000 МЕ.

По данным Мачехина Л.В. и соавт. [23] отмечено, что прием препаратов витамина D снижает риск падений, увеличивает мышечную массу, а также улучшает когнитивные функции и общее состояние, в связи с чем, необходим пожилым со старческой астенией, имеющим недостаточность или дефицит витамина D. Совместная заместительная терапия препаратами кальция и витамина D приводит к уменьшению риска падений и переломов. Уровень витамина D, к которому следует стремиться у пожилых пациентов, составляет 40-50 нмоль/л.

В то же время, в рекомендациях [23] говорится о том, что ежедневная рекомендуемая доза витамина D у пожилых лиц - около 800 МЕ/сут, при приеме которой снижается риск падений, а при использовании 2000 МЕ/сут, напротив, увеличивается. Данные рекомендации несколько противоречат полученным нами данным, что можно объяснить тем, что

рекомендации разработаны у лиц с синдромом старческой астении, но не в группе пациентов с ОА.

Для прогнозирования течения ОА у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, необходимо учитывать уровень витамина D, уровень болевого синдрома, степень функционального нарушения суставов и показатель качества жизни.

Обследуемые с более благоприятным течением ОА, в отличие от пациентов с неблагоприятным течением заболевания, имеют более высокий уровень витамина D, качества жизни, индекс активности в повседневной жизни, более низкий уровень коморбидности, степень функциональной способности суставов и рентгенологическую стадию заболевания.

Нами установлено, что для ранней диагностики неблагоприятного течения ОА у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, рекомендуется использовать алгоритм прогнозирования ОА по уровню витамина D, выраженности болевого синдрома (ВАШ), степени нарушения функции суставов, индексу коморбидности.

Таким образом, в ходе исследования нами получены результаты, которые можно использовать для совершенствования оказания помощи лицам пожилого и старческого возраста с ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина D на сегодняшний день продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем здравоохранения не только зон Арктического региона, но и Российской Федерации в целом. Раннее развитие и прогрессирование ОА, а также таких серьезных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, ревматоидный артрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности, ишемической болезни сердца, острых нарушений мозгового кровообращения и нестабильности по артериальной гипертензии вносят значимый вклад в показатель летальности при данной патологии [7].

Тяжесть клинического течения ОА зависит не только от демографических показателей, но обусловлена также и наличием сопутствующих заболеваний. Характерной особенностью течения ОА у лиц пожилого и старческого возраста является полиморбидность. При этом прогноз 10-летней выживаемости коррелирует с числом сопутствующих заболеваний.

Стоит отметить, что наряду с полиморбидностью у пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D, следует учитывать факт влияния вышеуказанного состояния на ряд гериатрических синдромов, в том числе на старческую астению.

Наличие старческой астении скринируется посредством разработанного специализированного опросника, содержащего вопросы об утрате массы тела, снижении зрения и слуха, а также настроения, травмах, ассоциированных с падениями, нарушении когнитивных функций, недержании мочи и затруднениях при передвижении. Рост абсолютного числа лиц старших возрастных групп способствует появлению особенностей функционирования амбулаторной службы посредством увеличения нагрузки на нее. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста, а также прогноз для их жизни и здоровья

определяется наличием хронических заболеваний и гериатрических синдромов. Среди последних наиболее распространенными являются сниженные сенсорные возможности зрения и слуха, когнитивные нарушения и депрессивные состояния, недержание мочи, падения, сниженная мобильность и мальнутриция. Такие синдромы проявляются и усугубляются как следствие сложного взаимодействия процессов старения организма, накопления хронических заболеваний и действия стрессорных факторов. В патологический процесс включаются многие системы органов, в результате формируется функциональная зависимость и снижение качества жизни с повышением числа госпитализаций и риска смерти.

Результаты зарубежных исследователей свидетельствуют, что многие гериатрические синдромы остаются не диагностированными врачами общей практики. Применение комплекса мер, полученного посредством гериатрической оценки пациентов, может быть направлено на предотвращение снижения функциональных возможностей, развития зависимости от посторонней помощи и уменьшение риска скорой смерти [46, 47].

В связи с вышеуказанной информацией важными задачами выполненного исследования стали: необходимость составить клиническую и лабораторную характеристику пациентов пожилого и старческого возраста с ОА, проживающих в условиях Арктического региона, и определить их функциональный статус. Было важно оценить уровень витамина D у пациентов пожилого и старческого возраста с ОА и его взаимосвязь с клиническими данными, лабораторными показателями и параметрами функционального статуса.

Результатом исследования стала разработка алгоритма прогнозирования ОА по степени дефицита витамина D у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона, и усовершенствование подходов к терапии и профилактике ОА у пациентов пожилого и старческого возраста Арктического региона с

учетом уровня витамина D, клинических данных, лабораторных показателей и параметров функционального статуса.

Важно отметить, что дефицит и недостаточность витамина D были зафиксированы не только у пациентов, проживающих в условиях Арктического региона, но и в различных регионах нашей страны [44]. При этом заболевания опорно-двигательной системы и патология соединительной ткани в зоне арктических широт распространены в несколько раз больше, чем в умеренно-климатической зоне и средних широтах [41].

Принципиально важным с практической точки зрения считаем вопрос о дозировке витамина D для профилактики и лечения дефицита, а также профилактики прогрессирования ОА и ранее указанных полиморбидных состояний у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в арктических широтах.

В нашем исследовании было показано чрезвычайно важное значение уровня витамина D у пациентов пожилого и старческого возраста, определена взаимосвязь с течением ОА и многих других заболеваний, а также связь дефицита витамина D и ряда гериатрических синдромов.

Таким образом, проблема дефицита витамина D у пациентов старческого и пожилого возраста имеет непосредственное отношение к раннему развитию и прогрессированию ОА и многих других заболеваний, и на сегодняшний день представляет большой интерес для современной науки.

ВЫВОДЫ

1. Среди клинических характеристик пациентов с остеоартритом коленных суставов возрасте старше 60 лет, которым не проводилось оперативное лечение, можно отметить: среднюю длительность заболевания 5-9 лет, поражение обеих суставов, медленное прогрессирование заболевания, повышенную массу тела или ожирение, преобладание возрастного и смешанного фенотипа остеоартрита, наиболее частые жалобы на болевой синдром. Для пациентов группы протезированных наиболее характерно: длительность заболевания более 10 лет, поражение обеих коленных суставов, преобладание индекса массы тела более 30 м/кг^2 или избыточной массы тела, а также наиболее частый метаболический тип остеоартрита, среди жалоб характерных не более чем 20% пациентов, можно отметить нарушение походки, ухудшение качества жизни и мышечную слабость.

2. Среди пациентов в возрасте старше 60 лет с остеоартритом коленных суставов у 27,5% имеется дефицит витамина D, у 62,5% – недостаточность, и только 10% пациентов имеют достаточный уровень витамина D. Процент лиц с недостаточностью и дефицитом витамина D среди пожилого возраста составил 89,4%, а старческого – 92%. Среди не протезированных пациентов достаточный уровень витамина D имели только 8%, а остальные – недостаточный уровень (59%) или дефицит (33%). Обследуемые, перенесшие тотальное эндопротезирование сустава, статистически значимо страдают меньшим дефицитом витамина D: у 19% пациентов отмечается достаточный уровень витамина D, недостаточный уровень витамина D имели 75%, и только у 6% отмечался дефицит витамина D.

3. Дефицит витамина D наиболее часто встречается у пациентов с метаболическим типом остеоартрита как не протезированных, так и протезированных. Недостаточный уровень витамина D преимущественно отмечается в группе не протезированных при возрастном фенотипе, а протезированных - при метаболическом. Достаточный уровень витамина D

чаще всего имели пациенты с посттравматическим фенотипом в обеих группах.

4. У пациентов пожилого и старческого возраста не протезированных и протезированных с дефицитом витамина D, проживающих в условиях Арктического региона, имеются более выраженные признаки синдрома старческой астении (синдрома мальнутриции, снижения функциональной активности, болевого синдрома, признаки тревоги и депрессии), а также снижения качества жизни. Среди них отмечается более высокая распространенность хронических заболеваний, факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и ниже приверженность к лечению. Они имеют более высокие уровни болевого синдрома, тревожности и депрессии, низкий уровень качества жизни, выраженные ограничения в выполнении физических нагрузок, значительные ограничения в активности из-за боли, низкую жизненную активность и склонны к развитию гипергликемии. Пациенты старческого возраста имеют более выраженную коморбидную патологию. Более низкий уровень витамина D характерен при наличии жалоб на болевой синдром, ограничения подвижности в суставах, деформации сустава, мышечная слабость, отечность сустава и ухудшения качества жизни.

5. Частота саркопении и остеопороза при дефиците витамина D у пациентов с остеоартритом достоверно выше в сравнении с недостаточным и достаточным уровнем. У пациентов, не протезированных и протезированных имеется схожая динамика, однако в группе не протезированных встречаемость остеопороза при дефиците витамина D выше.

6. У не протезированных пациентов с остеоартритом с низким уровнем витамина D имеются: более высокий уровень болевого синдрома, тревоги и депрессии, более выраженная рентгенологическая стадия заболевания и степень нарушений функции сустава, низкое качество жизни и низкая функциональная активность (зависимость со стороны). Среди не

протезированных пациентов с остеоартритом при дефиците витамина D на одного пациента приходится в среднем 8 коморбидных заболеваний, при недостаточности витамина D - 6, а при достаточном уровне - 5 заболеваний. Для обследуемых с дефицитом витамина D характерен более высокий уровень коморбидности и большее количество заболеваний с более выраженной тяжестью патологии.

7. У пациентов с дефицитом витамина D, после тотального эндопротезирования коленных суставов, ниже уровень депрессии и тревожных состояний, ниже уровень болевого синдрома в сравнении с не протезированными пациентами. Протезированные пациенты имеют более высокие показатели качества жизни. У протезированных пациентов при дефиците витамина D на одного пациента приходится в среднем 7 коморбидных заболеваний, при недостаточности - 6, а при достаточном уровне витамина D - 5 заболеваний. При более низком уровне витамина D у протезированных пациентов отмечаются более высокий показатель коморбидности, уровень болевого синдрома и депрессии, нарушения функции сустава, низкое качество жизни и ниже приверженности к лечению, более выражен риск нарушения питания.

8. За время наблюдения (12 месяцев) у не протезированных пациентов с остеоартритом пожилого и старческого возраста, получавших терапию витамином D в дозе 4000 МЕ, отмечено достоверное улучшение параметров качества жизни, снижение уровня болевого синдрома, повышение приверженности к лечению, снижение уровней депрессии и тревоги, а также улучшение нутриативного статуса. Среди пациентов с остеоартритом получавших профилактическую дозу в 2000 МЕ достоверной положительной динамики не наблюдалось.

9. Для прогнозирования течения остеоартрита у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, необходимо учитывать уровень витамина D, уровень болевого синдрома, степень функционального нарушения суставов и показатель качества жизни.

Обследуемые с более благоприятным течением остеоартрита, в отличие от пациентов с неблагоприятным течением заболевания, имеют более высокий уровень витамина D, качества жизни, индекс активности в повседневной жизни, более низкий уровень коморбидности, степень функциональной способности суставов и рентгенологическую стадию заболевания. Для ранней диагностики неблагоприятного течения остеоартрита у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, рекомендуется использовать алгоритм прогнозирования остеоартрита по уровню витамина D, выраженности болевого синдрома (ВАШ), степени нарушения функции суставов, индексу коморбидности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных пожилого и старческого возраста с остеоартритом, проживающих в условиях Арктического региона, рассматривать дефицит и недостаточность витамина D как предиктор более прогрессивного неблагоприятного течения заболевания, саркопении, остеопороза, снижения качества жизни, выраженного болевого синдрома, коморбидности, высокого уровня тревоги и депрессии.

2. Для ранней профилактики неблагоприятного течения остеоартрита у лиц старше 60 лет, проживающих в условиях Арктического региона, рекомендуется использовать алгоритм прогнозирования течения остеоартрита по степени дефицита и уровню витамина D, общему показателю качества жизни по опроснику SF-36, уровню болевого синдрома по ВАШ, степени нарушения функций суставов, индексу коморбидности.

3. Рекомендуется включение исследования крови на уровень витамина D в алгоритм по раннему выявлению и ведению пациентов старше 60 лет с ОА в программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Мурманской области, а при наличии дефицита – назначение витамина D в дозе 4000 МЕ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду
- ВАК – высшая аттестационная комиссия
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МЕ – международные единицы
- МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра
- МКГ – микрограммы
- Млн – миллион
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОА – остеоартрит
- ОНКО – онкологические заболевания
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- РВД – рецептор витамина D
- РОССТАТ – Федеральная служба государственной статистики
- РФ – ревматоидный фактор
- СА – старческая астения
- Ca²⁺ – кальций
- СД – сахарный диабет
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ТГ – триглицериды
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УФ – ультрафиолетовое облучение

ФНС – функциональные нарушения суставов

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЯБ – язвенная болезнь

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

MNA (Mini Nutritional assessment) – краткая шкала оценки питания

VDBP – витамин-D-связывающий белок

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) // Кардиология. Терапия 2017, № 5 (134). С 51-69.
2. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В., Цвингер С.М. Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией // Медицинская иммунология. 2020. Т. 12, № 4–5. С. 429–432.
3. Бадочкин В.В. Остеоартрит: от патогенеза к рациональной терапии. – М., (без издательства), 2020. – 248 с.
4. Бадочкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения // РМЖ Ревматология. 2012. № 7. С. 376–380.
5. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., и др. Обеспеченность витаминами жителей сельских поселений российской Арктики // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 3. С. 83–91.
6. Виноградова Е.В., Макарова О.Ю., Королева А.Е., и др. Взаимосвязь дефицита витамина Д и метаболических рисков, ассоциированных с ожирением у детей и подростков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т. 20, №2. С. 179–187.
7. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 11–17.
8. Гериатрия. Национальное руководство. / Под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 720 с.
9. Горшунова Н.К. Хрупкость как фактор развития ограничений жизнедеятельности лиц старческого возраста с полиморбидностью // Медицинский научно-практический журнал «Семейный врач». 2011. Т. 15, № 4. С. 55–56.
10. Гудзь П.А., Казанская А.А., Кацына А.Р., и др. Фармакодинамические аспекты применения витаминов как адъювантных средств в лечении

туберкулеза // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2021. Т. 3, № 124. С. 73–77.

11. 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.
12. Кабалык М.А. Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 3(11(II)). С. 54–58.
13. Каратеев Д. Е., Лучихина Л. В., Лучихина Е. Л. Коморбидность и мультиморбидность при остеоартрите. // Остеоартрит. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. - Глава 7. - С.105.
14. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения пациентов с остеоартритом: обзор. Вестник восстановительной медицины. 2022; 21 (6): 30-41. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-30-41>
15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (для специалистов первичного звена: врач-терапевт, врач общей практики). Российское научное медицинское общество терапевтов. Ассоциация ревматологов России / Разр. Л.И. Алексеева, А.М. Лила, Е.А. Таскина. Проект 2022. 34 с.
16. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные клинико-фармакологические подходы к лечению остеоартроза: место комбинированных препаратов (хондроитин + глюкозамин) // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 66-75.
17. Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В. Обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска в разные сезоны года // Журнал медико-биологических исследований. 2022. Т. 10(1). С. 5–14.

18. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо. 2014. - 320 с.
19. Лиля А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-116. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116>.
20. Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В., и др. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания // Современная ревматология. 2017. № 11(1). С. 4–11.
21. Мальцев С.В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике // РМЖ. Мать и дитя. 2022. № 5(3). С. 244–252.
22. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Голышева Е.В., и др. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ // ПМ. 2017. №5 (106). С. 41–44.
23. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении. Профилактическая медицина. 2019; 22(5): 118-124. <https://doi.org/10.17116/profmed201922051118>
24. Митрофанов В.А., Жаденов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т. 4, № 2. С. 23–31.
25. Митькин Н.А., Машьянова А.А., Пешкова А.А., и др. Связь уровня витамина D и депрессии у пожилых людей на Европейском Севере России. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(12): 107-113. <https://doi.org/10.17116/profmed202427121107>
26. Мишев О.Д. Морфология старения... Опорно-двигательный аппарат / Основы геронтологии. Общая гериатрия. / под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - Т.1. - глава 10. - С. 206.

27. Мурманская область в цифрах. Федеральная служба государственной статистики, Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Мурманской области. Мурманск; 2021. 131 с.
https://51.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2rgIEXOe/01001_2021.pdf
28. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. 2021. Т. 1. С.29–37.
29. Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Терапевтический архив. 2021. № 93(12). С. 1482–1490.
30. Наумов А. В., Воробьева Н. М., Ховасова Н. О., и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Терапевтический архив. 2021. - Т. 93, № 12. - С. 1485–1493
31. Наумов А. В., Воробьева Н. М., Ховасова Н. О., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Селезнева Е. В., Овчарова Л. Н. Особенности гериатрического статуса у пожилых пациентов с остеоартритом в сочетании с невропатической болью: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. // Современная ревматология. — 2022. — Т. 16, № 3. — С. 50–59. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-50-59.
32. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мешков А.Д., Унковский А.В., Фокеев Д.К., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Ведение пациентов пожилого возраста с остеоартритом (Методические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров). *Российский журнал*

<https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2025-125-144>

33. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Яковенчук Н.В. Витамин D и остеоартроз // Боль. Суставы. Позвоночник. 2018. Т. 8, № 1. С. 7–16.
34. Поленова Н.В., Вараева Ю.Р., Ливанцова Е.Н., Викентьев Д.В., Косюра С.Д., Стародубова А.В. Витамин D у лиц пожилого и старческого возраста: фокус на COVID-19. // Лечебное дело 2021; 3: 65–74. 10.24412/20715315202112361.
35. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., и др. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 105–111.
36. Рахманов Р.С., Нарутдинов Д.А., Богомолова Е.С., и др. Оценка обеспеченности витамином D, кальцием и фосфором лиц, проходящих службу в условиях Арктики // Медицина экстремальных ситуаций. 2023. № 2. С. 63–68.
37. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с.
38. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 –х т., под редакцией академика РАМН, проф. В.Я. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева.- М: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – Т 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия. - 720с.
39. Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста // РМЖ. 2021. № 6. С. 96–100.
40. Светлова М.С. Остеоартроз тазобедренного сустава: клиника, диагностика, подходы к лечению // Современная ревматология. 2019. Т. 7, № 1. С. 46–50.
41. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Величковский Б.Т. Физиологические нормы напряжения организма при физическом труде в высоких

- широтах // Журнал медико-биологических исследований. 2017. Т. 5, № 1. С. 25–36.
42. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 53, № 5. С. 542–552.
43. Стрижаков Л.А., Гуляев С.В., Бабанов С.А., Моисеев С.В. Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 89–92. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000620
44. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021. №2. С. 84–92.
45. Суэйн С., Коупленд К., Маллен К., Куо К.Ф., Сарманова А., Биерма-Зейнстра С.М., Энглунд М., Прието-Аламбра Д., Доэрти М., Чжан В. Временная взаимосвязь между остеоартритом и сопутствующими заболеваниями: комбинированное исследование методом «случай-контроль» и когортное исследование в условиях первичной медико-санитарной помощи в Великобритании. Ревматология. 2021; 60(9): 4327-4339. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab067>
46. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2025;1(21):6-48. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2025-6-48
47. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Недогода С.В. Заболевания опорно-двигательного аппарата. Остеоартрит. // Гериатрия. Краткое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - С.473.
48. Тополянская С.В., Костоева Х., Мацюк Н.В., и др. Витамин D и когнитивные нарушения в гериатрической практике. *Российский*

журнал гериатрической медицины. 2025; (2):164-166.
<https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2025-164-166>

49. Турушева А.В., Богданова Т.А. Основы гериатрии. Понятие старческая астения и механизмы ее развития / Гериатрическая помощь в амбулаторных условиях. Основные гериатрические синдромы. Поликлиническая терапия / под ред. О. Ю. Кузнецовой, Е. В. Фроловой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - Глава 2ю43. - С. 557-565.; Глава. 2.44 - С. 565-574.
50. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение // *Земский врач.* 2019. Т. 1–2, № 29–30. С. 27–35.
51. Цурко В.В., Замятина Е.А., Багирова Г.Г. Остеоартрит: ведение пациентов и приверженность к лечению // *МС.* 2017. № 20. С. 134–137.
52. Цурко В.В., Малышева Н.В., Касатова Т.Б. Факторы риска остеоартрита: от истории к современным представлениям (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(2):66-72. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-3.
53. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Дудинская Е.Н. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. *Клиническая геронтология.* 2016;22(3-4):46-5
54. Abbott J.H., Usiskin I.M., Wilson R., et al. The quality-of-life burden of knee osteoarthritis in New Zealand adults: a model-based evaluation // *PloS One.* 2017. V. 12. P. e0185676.
55. Abrams S.A. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants // *Ann. Nutr. Metab.* 2020. V. 76, Suppl 2. P. 6–14.
56. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 95, N. 2. P. 471–478.

Alexandre T. d. S., Duarte Y. A. O., Santos J. L. F., Lebrão M. L.
Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and

- sarcodynapenia in community-dwelling elderly in São Paulo — SABE Study. *Rev Bras Epidemiol.* 2019; 21 Suppl 02 (Suppl 02): e180009. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980- 549720180009.supl.2.
57. Altman R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis // *J. Rheumatol. Suppl.* 1991.V. 27. P. 10–12.
 58. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2019. V. 27, N. 11. P. 1578–1589.
 59. Basile L.A., Taylor S.N., Wagner C.L., et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants // *Breastfeed Med.* 2018. V. 1, N. 1. P. 27–35.
 60. 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. V. 13. P.65–71.
 61. Bastos R., Mathias M., Andrade R., et al. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020. V. 28, N. 6. P. 1989–1999.
 62. Bath-Hextall F.J., Jenkinson C., Humphreys R., et al. Dietary supplements for established atopic eczema // *Cochrane Database Syst Rev.* 2022. V. 15, N. 2. P. CD005205.
 63. Bergink A.P., Zillikens M.C., Van Leeuwen J.P., et al. 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a meta-analysis including new data // *Semin Arthritis Rheum.* 2016. V. 45. P. 539–546.
 64. Bergink A.P., Uitterlinden A.G., Van Leeuwen J.P., et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam Study // *J. Clin. Rheumatol.* 2019. №15. P. 230–237.

65. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action – Addressing the skin as source and target // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. V. 16. P. 234–252.
66. Bikle D.D. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action / D.D. Bikle, K.R. Feingold, B. Anawalt [et al.] // *Endotext* [Internet] MDText.com, Inc.; South Dartmouth, MA, USA. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905172/>
67. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009, 339: doi:10.1136/bmj.b3692.
68. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* 2019. V. 339. P. b3692.
69. Black J.E7070 Terry A.L., Lizotte D.J. Development and evaluation of an osteoarthritis risk model for integration into primary care health information technology // *Int. J. Med. Inform.* 2020. V. 141. P. 104160.
70. Bouillon R., Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas// *J. Bone Min. Res.*2019. V. 34. P. 1985–1992.
71. Brevik H., Borchgrevink P.C., Alen S.M. Assessment of pain // *British J. of Anaesthesia.* 2008. V. 101(1). P. 17–24.
72. Bruyère O, Cavalier E, Souberbielle JC, Bischoff-Ferrari HA, Beaudart C, Buckinx F, Reginster JY, Rizzoli R. Effects of vitamin D in the elderly population: current status and perspectives. *Arch Public Health.* 2014 28;72(1): 32. doi: 10.1186/2049-3258-72-32.
73. Cai G., Aitken D., Laslett L.L., et al. Effect of Intravenous Zoledronic Acid on Tibiofemoral Cartilage Volume Among Patients with Knee Osteoarthritis with Bone Marrow Lesions: A Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2020. V. 323, N. 15. P. 1456–1466.

74. Cakar M., Ayanoglu S., Cabuk H., et al. Association between vitamin D concentrations and knee pain in patients with osteoarthritis // *Peer J*. 2018. N. 6. P. e4670.
75. Camargo C.A.Jr., Ingham T., Wickens K., et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma // *Pediatrics*. 2021. V. 127, N. 1. P. 180–187.
76. Canetti E.F.D., Schram B., Orr R.M., et al. Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: A systematic review and meta-analysis // *Appl Ergon*. 2020. V. 86. P. 103097.
77. Cao Y., Winzenberg T., Nguo K., et al. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review // *Rheumatology (Oxford)*. 2021. V. 52. P. 1323–1334.
78. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution // *Nutrients*. 2022. V. 14, N. 15. P. 3018.
79. Carlberg C., Campbell M.J. Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor // *Steroids*. 2013. N. 78. P. 127–136.
80. Cesari M., Incalzi R.A., Zamboni V., et al. Vitamin D hormone: a multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons // *Geriatr Gerontol Int*. 2021. V. 11. P. 133–142.
81. Chaganti R.K., Parimi N., Cawthon P., et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men // *Arthritis Rheum*. 2020. № 62. P. 511–514.
82. Chang S.W., Lee H.C. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans // *Pediatr. Neonatol*. 2019. V. 60, №3. P. 237–244.

83. Chauss D., Freiwald T., McGregor R., et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells // *Nat. Immunol.* 2022. V. 23. P. 62–74.
84. Chew S. T. H., Kayambu G., Lew C. C. H., et al. Singapore multidisciplinary consensus recommendations on muscle health in older adults: assessment and multimodal targeted intervention across the continuum of care. *BMC Geriatr.* 2021 ; 21 (1) : 314. doi: 10.1186/s12877-021-02240-8
85. Davis C.R., Ruediger C.D., Dyer K.A., et al. Colchicine is not effective for reducing osteoarthritic hand pain compared to placebo: a randomised, placebo-controlled trial (COLAH) // *Osteoarthritis Cartilage.* 2021. V. 29, N. 2. P. 208–214.
86. De Ceuninck F., Fradin A., Pastoureau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today.* 2014 ; 19 (3) : 305–311. doi: 10.1016/j.drudis.2013.08.004
87. Deveza L.A., Robbins S.R., Duong V., et al. Efficacy of a Combination of Conservative Therapies vs an Education Comparator on Clinical Outcomes in Thumb Base Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern Med.* 2021. V. 181, N. 4. P. 429–438.
88. 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 Biochem.* 2019. V. 50. P. 1312–1316.
89. Ding C., Cicuttini F., Parameswaran V., et al. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study // *Arthritis Rheum.* 2019. V. 60. P. 1381–1389.
90. Ding W., Xu Y.Q., Zhang Y., et al. Efficacy and Safety of Intra-Articular Cell-Based Therapy for Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Cartilage.* 2021. V. 13, N. 1. P. 104S–115S.

91. Ellis H., Whistler D. English physician who published the first book on rickets in 1645 // *Br. J. Hosp. Med.* 2019. № 80. P. 51.
92. Ensrud K. E., Ewing S. K., Cawthon P. M., et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2009 ; 57 (3) : 492–498. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x
93. Felson D. T., Niu J., Yang T., et al. Physical activity, alignment and knee osteoarthritis: data from MOST and the OAI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 ; 21 (6) : 789–795. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.001
94. Foulds C.E., Panigrahi A.K., Coarfa C., et al. Long Noncoding RNAs as Targets and Regulators of Nuclear Receptors // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2016. V. 394. P. 143–176.
95. Garfinkel R.J., Dilisio M.F., Agrawal D.K. Vitamin D and its effects on articular cartilage and osteoarthritis // *Orthop. J. Sports Med.* 2017. V. 5. P. 2325967117711376.
96. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC: Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007, 103 (3–5): 708-711. Epub 2007/03/21. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.007.
97. Golden N.H., Abrams S.A. Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents // *Pediatrics.* 2014. V. 134, N. 4. P. e1229–e12243.
98. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone // *Histochem. Cell. Biol.* 2018. V. 149. P. 305–312.
99. Gonzalez-Duarte R.J., Cázares-Ordoñez V., Díaz L., et al. The expression of RNA helicase DDX5 is transcriptionally upregulated by calcitriol through a vitamin D response element in the proximal promoter in SiHa cervical cells // *Mol. Cell Biochem.* 2015. V. 410. P. 65–73.
100. Gudbergesen H., Overgaard A., Henriksen M., et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a

- randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2021. V. 113, N. 2. P. 314–323.
101. Hanlon P., Nicholl B. I., Jani B. D., et al. Frailty and prefrailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018; 3 (7): e323–e332. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30091-4
 102. Heidari B., Javadian Y., Babaei M., et al. Restorative effect of vitamin D deficiency on knee pain and quadriceps in knee osteoarthritis // *Acta Med. Iran.* 2018. V. 53. P. 466–470.
 103. Heidari B., Babaei M. Therapeutic and Preventive Potential of Vitamin D Supplementation in Knee Osteoarthritis // *ACR Open Rheumatol.* 2019. V. 1, N. 5. P. 318–326.
 104. Heidari B., Hajian-Tilaki K., Babaei M. Determinants of pain in patients with symptomatic knee osteoarthritis // *Caspian. J. Intern. Med.* 2016. V. 7. P. 153–161.
 105. Heidari B., Heidari P., Tilaki K.H. Relationship between unexplained arthralgia and vitamin D deficiency: a case control study // *Acta Med Iran.* 2019. V. 52. P. 400–405.
 106. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. V. 96, N. 7. P. 1911–1930.
 107. Houston D.K., Tooze J.A., Davis C.C., et al. Serum 25-Hydroxy D and physical function in old adults: The cardiovascular health study all-stars // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2021. V. 59. P. 1793–1801.
 108. Hsiao M.Y., Hung C.Y., Chang K.V., et al. Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies // *Pain Physician.* 2015. V. 18. P. E877–E887.

109. Hussain S. Vitamin D and Systems Biology / S. Hussain, C. Yates, M.J. Campbell // *Nutrients*. 2022. V. 14,N. 24. P. 5197.
110. Jagannath D., Parsons C., Litwic A., et al. Serum vitamin D does not influence rate of progression of knee osteoarthritis over 10 years: results from the Hertfordshire Cohort Study // *Rheumatology*. 2014. V. 53, Suppl 1. P. i129.
111. Jansen J.A., Haddad F.S. 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. V. 95(8). P. 569–572.
112. Javadian Y., Adabi M., Heidari B., et al. Quadriceps muscle strength correlates with serum vitamin d and knee pain in knee osteoarthritis // *Clin. J. Pain*. 2019. V. 33. P. 67–70.
113. Jiang T., Yang T., Zhang W., et al. Prevalence of ultrasounddetected knee synovial abnormalities in a middle-aged and older general population — the Xiangya Osteoarthritis Study. *Arthritis Res Ther*. 2021; 23 (1): 156. doi: 10.1186/s13075-021-02539-2
114. Jin Z., Wang D., Zhang H., et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017 // *Ann. Rheum. Dis*. 2020. V. 79, N. 8. P. 1014–1022.
115. Kahwati L.C., Weber R.P., Pan H., Gourlay M., et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2018. V. 319,N. 15. P. 1600–1612.
116. Kalichman L., Kobyliansky E. Association between circulatory levels of vitamin D and radiographic hand osteoarthritis // *Rheumatol Int*. 2012. V. 32. P. 253–257.

117. Kiadaliri A., Englund M. Trajectory of excess healthcare consultations, medication use, and work disability in newly diagnosed knee osteoarthritis: a matched longitudinal register-based study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2021. V. 29, N.3. P. 357–364.
118. Kim H.J., Lee J.Y., Kim T.J., et al. Association between serum vitamin D status and health-related quality of life (HRQOL) in an older Korean population with radiographic knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination survey (2010–2011) // *Health Qual Life Outcomes*. 2015. V. 13. P. 48.
119. Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., et al. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients*. 2019. V. 8, N. 12. P. 789.
120. Kim S.H., Djaja Y.P., Park Y.B., et al. Intra-articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Surgery in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis // *Am J Sports Med*. 2020. V. 48, N. 11. P. 2839–2849.
121. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2019. V. 78, N. 1. P. 16–24.
122. Kojima G., Tamai A., Masaki K., et al. Prevalence of vitamin D deficiency and association with functional status in newly admitted male veteran nursing home residents // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2013. V. 61. P. 1953–1957.
123. Konstari S., Kaila-Kangas L., Jääskeläinen 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 (Oxford)*. 2019. V. 53. P. 1778–1782.
124. Korochina K. V., Chernysheva T. V., Korochina I. E. Clinical manifestations, histopathological changes and quality of life in patients with advanced knee osteoarthritis caused by age, trauma, obesity and their

- combination. *Russian Open Medical Journal*. 2021 ; 10 (3) : e0312. doi: 10.15275/rusomj.2021.0312
125. Kühn J, Trotz P, Stangl GI Prevalence of vitamin D insufficiency and evidence for Disease prevention in the older population. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(5):567-572. <https://doi.org/10.1007/s00391-018-1390-z>
126. Lamo-Espinosa J.M., Blanco J.F., Sánchez M., et al. Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis // *J. Transl. Med*. 2020. V. 18, N. 1. P. 356.
127. Lastlett L.L., Quinn S., Burgess J.R., 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. V. 73. P. 697–703.
128. Levinger P., Begg R., Sanders K.M., 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. V. 12. P. 83.
129. Leu M, Giovannucci E: Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011, 25 (4): 633-646. doi:10.1016/j.beem.2011.04.001
130. Liao J., Yu X., Chen J., Wu Z., He Q., Zhang Y., Song W., Luo J., Tao Q. Knowledge mapping of autophagy in osteoarthritis from 2004 to 2022: A bibliometric analysis. *Front Immunol*. 2023 ; 14 : 1063018. doi: 10.3389/fimmu.2023.1063018
131. Liu W., Ma W., Liu H., Li C., Zhang Y., Liu J., et al. Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2021 ; 16 (3) : e0248564. doi: 10.1371/journal.pone.0248564.
132. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H: Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective

- studies. *J Bone Miner Res.* 2011, 29 (28): 3775-3782. doi:10.1200/JCO.2011.35.7566
133. Mabey T., Honsawek S. Role of vitamin D in osteoarthritis: molecular, cellular, and clinical perspectives // *Int. J. Endocrinol.* 2015. V. 2015. P. 383918.
134. MacDonald P.N., Dowd D.R., Zhang C., et al. Emerging insights into the coactivator role of NCoA62/SKIP in Vitamin D-mediated transcription // *J. Steroid Biochem // Mol. Biol.* 2020. V. 89–90. P. 179–186.
135. Macfarlane G. J., Barnish M. S., Jones G. T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017 ; 76 (11) : 1815–1822. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476
136. Maestro M.A., Molnár F., Carlberg C.J. Vitamin D and Its Synthetic Analogs // *Med. Chem.* 2019. N. 62. P. 6854–6875.
137. Martineau A.R., Cates C.J., Urashima M., et al. Vitamin D for the management of asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. V. 9, N. 9. P. CD011511.
138. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ.* 2018. V. 356. P. i6583.
139. Martineau A.R., Timms P.M., Bothamley G.H., et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial // *Lancet.* 2021. V. 377, N. 9761. P. 242–250.
140. Martino G., Catalano A., Bellone F., et al. Quality of life in postmenopausal women: which role for vitamin D // *Mediterranean. J. Clin. Psychol.* 2018. V. 6. P. 1–14.

141. Mathieu S., Soubrier M., Peirs C., et al. Meta-Analysis of the Impact of Nutritional Supplementation on Osteoarthritis Symptoms // *Nutrients*. 2022. V. 14, N. 8. P. 1607.
142. McBeth J., Pye S.R., O'Neill T.W. et al. EMAS Group. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. V. 69. P. 1448–1452.
143. McDonnell D.P., Mangelsdorf D.J., Pike J.W., et al. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D // *Science*. 2018. N. 235. P. 1214–1217.
144. McGuigan F. E., Bartosch P., Åkesson K. E. Musculoskeletal health and frailty. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 ; 31 (2) : 145–159. doi: 10.1016/j.berh.2017.11.002.
145. Menant J, Close J, Delbaere K, Sturnieks D, Trollor J, Sachdev P, Brodaty H, Lord S. Relationships between serum vitamin D levels, neuromuscular and neuropsychological function and falls in older men and women. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):981-989
146. Meyer M.B., Goetsch P.D., Pike J.W. VDR/RXR and TCF4/beta-catenin cistromes in colonic cells of colorectal tumor origin: Impact on c-FOS and c-MYC gene expression // *Mol. Endocrinol.* 2022. V. 26. P. 37–51.
147. Migliore A., Gigliucci G., Alekseeva L. et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2019; (11): 1759720X19893800. <https://doi.org/10.1177/1759720X19893800>
148. Misra D., Felson D. T., Silliman R. A., et al. Knee osteoarthritis and frailty: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and Osteoarthritis Initiative. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 ; 70 (3) : 339–344. doi: 10.1093/gerona/glu102

149. Morrison, R.J.M., Bunn, D., Gray, W.K. et al. VASO (Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes) study - supplementation of vitamin D deficiency to improve outcomes after total hip or knee replacement: study protocol for a randomised controlled feasibility trial. *Trials* 18, 514 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2255-2>
150. Munteanu S.E., Landorf K.B., McClelland J.A., et al. Shoe-stiffening inserts for first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised trial // *Osteoarthritis Cartilage*. 2021. V. 29, N. 4. P. 480–490.
151. Muraki S., Dennison E., Jameson K., et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2021. V. 19. P. 1301–1306.
152. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* 2018. V. 37, N. 1. P. 113–119.
153. Ramasamy T. S., Yee Y. M., Khan I. M. Chondrocyte Aging: The Molecular Determinants and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9: 625497. doi: 10.3389/fcell.2021.625497
154. Park C.Y. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence // *Nutrients*. 2019. V. 11, N. 2. P. 243.
155. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and metaanalysis. *Obes Rev*. 2015; 16:341-349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239> PMID: 25688659
156. Perry T.A., Wang X., Gates L., et al. Occupation and risk of knee osteoarthritis and knee replacement: A longitudinal, multiple-cohort study // *Semin Arthritis Rheum*. 2020. V. 50, N. 5. P. 1006–1014.
157. Rajkumar A. P., Ballard C., Fossey J., et al. Epidemiology of Pain in People With Dementia Living in Care Homes: Longitudinal Course,

- Prevalence, and Treatment Implications. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 ; 18 (5) : 453.e1–453.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.024.
158. Pike J.W., Meyer M.B. The unsettled science of nonrenal calcitriol production and its clinical relevance // *Clin. Investig.* 2020. V. 130. P. 4519–4521.
159. Pitcher M. H., Von Korff M., Bushnell M. C., Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *J Pain.* 2019; 20 (2) : 146–160. doi: 10.1016/j.jpain.2018.07.006
160. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J., et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution // *Genome Res.* 2020. V. 20. P. 1352–1360.
161. Richette P., Latourte A., Sellam J., et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. V. 80. P. 349–355.
162. Rochel N. Vitamin D and Its Receptor from a Structural Perspective // *Nutrients.* 2022. V. 14, N. 14. P. 2847.
163. Poisbeau P., Aouad M., Gazzo G., et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (10) : 7208–7221. doi: 10.1007/s12035-019-1582-6
164. Sampson E. L., White N., Lord K., et al. Pain, agitation, and behavioural problems in people with dementia admitted to general hospital wards: a longitudinal cohort study. *Pain.* 2015; 156 (4): 675–683. doi: 10.1097/j.pain.000000000000095.
165. Sanders K.M., Stuart A.L., Williamson E.J., et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2020. V. 303, N. 18. P. 1815–1822.
166. Schieker M., Conaghan P.G., Mindeholm L., et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Incident Hip and Knee Replacement: Exploratory Analyses from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Ann Intern Med.* 2020. V. 173, N. 7. P. 509–515.

167. Sembronio S., Tel A., Tremolada C., et al. Temporomandibular Joint Arthrocentesis and Microfragmented Adipose Tissue Injection for the Treatment of Internal Derangement and Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021. V. 79, N. 7. P. 1447–1456.
168. Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. Vitamin D, Sarcopenia and Aging *Front Horm Res. Basel (Karger)*, 2018;50:177-188. <https://doi.org/10.1159/000486084>
169. Sousa-Santos AR, Afonso C, Santos A, Borges N, Moreira P, Padrão P, et al. The association between 25(OH) D levels, frailty status and obesity indices in older adults. *J Frailty Aging.* 2017;7(2):43-46.
170. Statello L., Guo C.J., Chen L.L., et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021. V. 22. P. 96–118.
171. Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (7): 991–1000. doi: 10.1002/acr.24008
172. Swain S., Coupland C., Mallen C., Kuo C.F., Sarmanova A., Bierma-Zeinstra S.M.A, Englund M., Prieto-Alhambra D., Doherty M., Zhang W. Temporal relationship between osteoarthritis and comorbidities: a combined case control and cohort study in the UK primary care setting. *Rheumatology.* 2021; 60(9): 4327-4339. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab067>
173. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // *Lancet.* 2007. V. 370, N. 9588. P. 657–666.

174. Thakur M., Dickenson A. H., Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10 (6): 374–380. doi: 10.1038/nrrheum.2014.47.
175. Thomas J.E., Bha; 178t A.K., Rao M., et al. Use of Vitamin D Supplements in Osteoarthritis: An Observational Study in a Tertiary Health Care Facility // *J. Am. Coll. Nutr.* 2019. V. 38(3). P. 227–234.
176. Toffanello E.D., Perissinotto E., Sergi G., et al. Vitamin D and physical performance in elderly subjects: the Pro.V.A study // *PLoS One.* 2022. V. 7. P. e34950.
177. Tuckey R.C., Cheng C.Y.S., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover // *J. Steroid Biochem.Mol. Biol.* 2019. V. 186. P. 4–21.
178. Umar M., Sastry K.S., Al Ali F., et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases // *Skin Pharmacol Physiol.* 2018. V. 31(2). P. 74–86.
179. Vaes Anouk MM, Broelsma EM, Toussaint N, de Regt M, Tieland M, van Loon LJ. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *European Journal of Nutrition.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1634-0>
180. Vaishya R., Vijay V., Lama P., et al. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? –A literature review // *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2019. V. 10. P. 9–15.
181. Valdes, Ana & Stocks, Joanne. (2018). Osteoarthritis and Ageing. *EMJ.* 2018 ; 3 (1) : 116–123. doi: 10.33590/emj/10313855.
182. Van Buuren M.M.A., Arden N.K., Bierma-Zeinstra S.M.A. Statistical shape modeling of the hip and the association with hip osteoarthritis: a systematic review // *Osteoarthritis Cartilage.* 2021. V. 29, N. 5. P. 607–618.

183. 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. V. 18. P. 543–553.
184. Veronese N., Honvo G., Bruyère O., et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2023; 35 (2): 245–252. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4.
185. Vina E.R., Kwok C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018. V. 30. P. 160–167.
186. Wagner M., Rid R., Maier C.J., et al. is a multifunctional co-activator of steroid hormone receptors // *Mol. Cell Endocrinol.* 2022. V. 361. P. 80–91.
187. Wang X., Cicuttini F., Jin X., et al. Knee effusion-synovitis volume measurement and effects of vitamin D supplementation in patients with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2019. V. 25. P. 1304–1312.
188. Wang Z., Jones G., Winzenberg T., et al. Effectiveness of Curcuma longa Extract for the Treatment of Symptoms and Effusion-Synovitis of Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial // *Ann Intern Med.* 2020. V. 173, N. 11. P. 861–869.
189. Wang, X., Perry T.A., Arden N., et al. Occupational risk in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Arthritis Care Res.* 2020. №72. P. 1213–1223.
190. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. New England Medical Center Hospital. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Health Institute. Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass., 1994. 188 p.
191. Weydert J.A. Vitamin D in Children's Health // *Children (Basel).* 2014. V. 1, N. 2. P. 208–226.

192. Winzenberg T.M., Powell S., Shaw K.A., et al. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. V. 10. P. CD006944.
193. Whitlock E. L., Diaz-Ramirez L. G., Glymour M. M., et al. Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (8): 1146–1153. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1622.
194. Wu D., Wong P., Guo C. Pattern and trend of five major musculoskeletal disorders in China from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017 // *BMC Med*. 2021. V. 19, N. 1. P. 34.
195. Wu Z., Malihi Z., Stewart A. W., Lawes C. M., Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018; 21 (11): 2022–2037. doi: 10.1017/S1368980018000551
196. Yamada K., Kubota Y., Tabuchi T., et al. A prospective study of knee pain, low back pain, and risk of dementia: the JAGES project. *Sci Rep*. 2019; 9 (1) : 10690. doi: 10.1038/s41598-019-47005-x.
197. Xiao Q., Cai B., Yin A., et al. L-shaped association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with cardiovascular and all-cause mortality in individuals with osteoarthritis: results from the NHANES database prospective cohort study. *BMC Med*. 2022 20 (1): 308. doi: 10.1186/s12916-022-02510-1.
198. Yoo J.J., Kim D.H., Kim H.A. Risk factors for progression of radiographic knee osteoarthritis in elderly community residents in Korea // *BMC Musculoskelet. Disord*. 2018. V. 19. P. 80.
199. Zamboni M., Zoico E., Tosoni P., et al. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2022. V. 57. P. M7–11.

200. Zhang F.F., Driban J.B., Lo G.H., et al. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis // *J. Nutr.* 2019. V. 144. P. 2002–2008.
201. Zheng S., Jin X., Cicuttini F., Wang X., et al. Maintaining vitamin D sufficiency is associated with improved structural and symptomatic outcomes in knee osteoarthritis // *Am. J. Med.* 2017. N. 130. P. 1211–1218.
202. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond // *Acta Psychiatr Scand.* 1983. V. 67. P. 361–370.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1**Акты внедрения****МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

пр. Кольский, д.1, г. Мурманск, 183032
тел. (8152) 48 60 96, факс (8152) 48 60 99, e-mail: minzdrav@gov-murman.ru
БИК 044705001 ИНН 5190109972 КПП 519001001 ОГРН 1025100839125

**Акт
от 05.06.2023
г. Мурманск**

**о внедрении результатов диссертационной работы
Кашпанова Максима Дауренбековича на тему
«ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА «D» НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ
ОСТЕОАРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОГО
РЕГИОНА»**

Комиссия Управления организации медицинской помощи и развития системы здравоохранения министерства здравоохранения Мурманской области (далее - управление) в составе заместителя начальника управления Пашковского М.М., консультанта управления (руководителя терапевтической службы министерства здравоохранения Мурманской области) Мешковой В.М, консультанта управления Паньковой Э.В. рассмотрела вопрос об использовании результатов диссертационной работы Кашпанова Максима Дауренбековича и установила следующее: разработанное в рамках диссертационного исследования практическое предложение (обследование пациентов на обеспеченность уровнем витамина D) внедрено в тарифную систему обязательного медицинского страхования и используется медицинскими организациями Мурманской области.

**Заместитель начальника управления
организации медицинской помощи и
развития системы здравоохранения**

М.М. Пашковский

**Консультант управления
организации медицинской помощи и
развития системы здравоохранения**

В.М. Мешкова

**Консультант управления
организации медицинской помощи и
развития системы здравоохранения**

Э.В. Панькова

Министерство здравоохранения
Мурманской области
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБЛАСТНОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МУРМАНСКАЯ ГОРОДСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА № 2»
(ГБУЗ «МГП № 2»)
пр. Кольский, 149а, г. Мурманск, 183052,
тел./ факс (8152) 600-464
E-mail: pochta@mgpol2.ru
ОГРН 1175190003086
ИНН/ КПП 5190069367 / 519001001

Акт о внедрении результатов диссертационной работы

Кашпанова Максима Дауренбековича на тему

«ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА «D» НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОНОЗ ОСТЕОАРТРИТА У
ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В
г. МУРМАНСКЕ»

Комиссия ГБУЗ «Мурманская городская поликлиника № 2» в составе главного врача Биджоева К.М., заместителя главного врача по медицинской части Петуховой Н.М., заместителя по клинико-экспертной работе Рзаевой Н.Е., заведующей отделением контроля качества и безопасности медицинской деятельности Гремяковой Н.О. рассмотрела вопрос об использовании результатов диссертационной работы Кашпанова Максима Дауренбековича и установила следующее: разработанное в рамках диссертационного исследования практическое предложение (обследование пациентов на обеспеченность уровнем витамина D) внедрено в тарифную систему обязательного медицинского страхования и используется лечебно – профилактическими учреждениями Мурманской области.

Главный врач

К.М. Биджоев

Заместитель главного врача по медицинской части

Н.М. Петухова

Заместитель главного врача по клинико-экспертной работе

Н.Е. Рзаева

Заведующая отделением контроля качества

и безопасности медицинской деятельности

Н.О. Гремякова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава
России)

163059, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Тел.: (8182) 285791
Факс: (8182) 286595
E-mail: info@nsmu.ru
ОКПО 01962988, ОГРН 1022900529431
ИНН/КПП 2901047671/290101001

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе

СГМУ, к.м.н., доцент

Н. Кострова



«28» 05 2024 г. № 57/1952

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Настоящий акт подтверждает о том, что материалы научно-исследовательской работы аспиранта кафедры семейной медицины и внутренних болезней М.Д. Кашпанова «Влияние витамина D на течение и прогноз остеоартрита у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях Арктического региона» внедрены в педагогический процесс на лечебном факультете при преподавании дисциплины «Основы геронтологии», а также и используются при подготовке клинических ординаторов по специальностям «Общая врачебная практика» и «Гериатрия».

«___» _____ 2024 г.


Начальник учебного управления


М.Л. Бобкова

Заведующий кафедрой семейной медицины
и внутренних болезней, д.м.н., проф.


В.В. Попов

Профессор кафедры семейной медицины и
внутренних болезней, д.м.н., проф.


И.А. Новикова