

А.В. НАУМОВ, д.м.н., профессор, О.Н. ТКАЧЕВА, д.м.н., профессор
 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
 Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва

ЧТО МОЖЕТ ПРЕТЕНДОВАТЬ НА РОЛЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ?

Хроническая боль в суставах и спине является практически постоянным компонентом коморбидных состояний. В основе последних лежит синдром системного воспаления, активность которого влияет на степень развития патологии, опосредующей прогрессирование хронической боли. В структуре патогенеза системного воспаления обращает на себя целый спектр транскрипционных белков, активность которых связана с уровнем синтеза провоспалительных медиаторов. Научные исследования последних лет показали, что недостаточность и дефицит витамина D3 повышают активность указанных транскрипционных белков, увеличивая прогрессирование и интенсивность компонентов коморбидности, включая болевой синдром. Фундаментальные научные исследования демонстрируют противовоспалительный и антиэрозивный эффект витамина D3 в хрящевой и костной ткани.

Ключевые слова: хроническая боль, остеоартрит, остеопороз, дорсопатия, боли в спине, боли в суставах, системное воспаление, коморбидность, витамин D3, старение, саркопения.

A.V. NAUMOV, MD, Prof., O.N. TKACHEVA, MD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, a separate structural subdivision – Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow

WHAT CAN APPLY FOR THE ROLE OF BASIC THERAPY FOR CHRONIC PAIN IN COMORBID PATIENTS?

Chronic pain in joints and back is almost constant component of the comorbidities. The comorbidities are caused by the systemic inflammation syndrome, which activity affects the degree of pathology mediating the progression of chronic pain as well. The pathogenesis pattern of systemic inflammation differs in having the whole range of transcriptional proteins, which activity is associated with the level of synthesis of pro-inflammatory mediators. Many recent studies showed that vitamin D3 deficiency and insufficiency increases the activity of these transcriptional proteins, increasing the progression and intensity of comorbidity components, including pain syndrome. Fundamental research demonstrates anti-inflammatory and anti-erosive vitamin D3 effects in cartilage and bone tissue.

Keywords: chronic pain, osteoarthritis, osteoporosis, dorsopathy, back pain, joint pain, systemic inflammation, comorbidity, vitamin D3, aging, sarcopenia.

Сегодня уже не стоит говорить о тотальной распространенности коморбидности у основного контингента больных, обращающихся за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения. В т. ч. и о проблемах, связанных с фармакотерапией.

Здесь не только и не столько речь идет о полипрагматии, сколько о недостаточной эффективности терапии в целом, ускользании эффекта терапии, возникновении толерантных к лекарственной терапии форм болезней, изменении «системы координат» частоты и качества желательных эффектов терапии. Следует оговориться, что речь идет только о случаях назначения рекомендованной терапии, поскольку назначение нереконмендованных препаратов относится к категории врачебных ошибок.

Одним из индикаторов проблемы современной коморбидности может явиться хронический болевой синдром.

Хроническая боль – гетерогенный симптомокомплекс, включающий боль в спине, суставах, голове, фибромиалгию и еще ряд редких нозологических форм. Наиболее частыми локализациями хронической боли, по мнению Breivik H. et al. (2006), являются спина и суставы, именно

об этих локализациях и пойдет речь в настоящей статье. Морфо-нозологическую структуру хронической боли составляют: остеоартрит (в т. ч. и фасеточного сустава), дегенеративные изменения межпозвоночных дисков, спондилолистез и т. п., что и доказано в ряде эпидемиологических исследований [1].

Хроническая боль в суставах и спине у коморбидных больных меняет современную парадигму системы амбулаторной медицинской помощи, занимая топовые позиции и по обращаемости, и по месту в структуре причин нетрудоспособности. Встречается более чем у 80% амбулаторных пациентов [2], что соответствует эпидемиологическим данным, представленным в Глобальном индексе боли – 2017 [3].

Однако не совсем правильно рассматривать хроническую боль только в аспекте проблемы, изменяющей качество жизни пациента, накопившаяся в последние годы фактология позволяет утверждать, что хронический болевой синдром – независимый фактор и продолжительности жизни.

В этой связи стоит привести данные исследования, опубликованные в Европейском журнале сердца [4], сви-

детельствующие о возрастании числа больших кардиоваскулярных осложнений при наличии хронической боли в суставах:

- риск инфаркта миокарда – 3,09 (2,69–3,54),
- риск инсульта – 2,47 (2,22–2,75),
- риск ХСН – 2,40 (2,06–2,79),
- риск кардиоваскулярной летальности – 1,71 (1,49–1,98) (NK Arden, 2013, OARSI).

Общепризнанной теорией патогенеза коморбидности, включающей болевые синдромы, является системное медленно-прогрессирующее воспаление, связанное с увеличенной продукцией провоспалительных цитокинов.

Одним из ключевых факторов резко увеличенного синтеза провоспалительных цитокинов является высокая активность ядерного фактора транскрипции (Nf-κB).

Наиболее активный метаболит витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) связывается с высокоаффинным ядерным рецептором к витамину D (VDR), который расположен на Nf-κB и регулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов.

Интенсивность внутриклеточного синтеза этого метаболита в клетках зависит преимущественно от уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в окружающих тканях и не связана с концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в системном кровотоке (5).

Эпидемиологические и клинические интервенционные исследования, а также на моделях заболеваний человека на животных последних лет доказали, что низкий уровень витамина D повышает вероятность развития множества заболеваний, включая костно-суставные заболевания, различные типы злокачественных опухолей, хронические инфекции, воспалительные и аутоиммунные заболевания, метаболические нарушения, а также артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания.

Вторая половина и конец второго тысячелетия характеризуются изменением характера и структуры питания населения развитых стран мира. Врачи-диетологи отмечают недостаточное потребление молочных продуктов, замену их на «коку» и «пепси», прежде всего в детском и подростковом возрасте. Вызывает озабоченность вынужденное ограничение потребления жиров среди взрослых и пожилых людей в связи с необходимостью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточное потребление углеводов, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, длительное пребывание в закрытых помещениях, недостаточная инсоляция – вот составляющие современного мира и факторы риска развития метаболических нарушений и таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз, остеопороз, в основе которых лежит синдром системного воспаления.

Потребление витамина D из различных источников неодинаково в разных странах. Например, среднее потребление его британскими женщинами составляет 148 МЕ (3,7 мкг) в день, причем 30% потребляется с рыбой [5]. Напротив, женщины в Японии потребляют в среднем 284 МЕ (7,1 мкг) витамина D в день, из них 90% потребляют с рыбой [6]. В большинстве стран мира основным пищевым источником витамина D служат молоко и молочные продукты, маргарин и растительные

масла, обогащенные витамином D. В 17 странах мира в обязательном порядке этим витамином обогащаются маргарин. Подобные продукты, содержащие биологически активные добавки, лежат в основе лечебно-профилактического питания, применяемого для предотвращения потерь костной ткани.

Представители всех рас, придерживающиеся вегетарианской диеты, имеют больший риск гиповитаминоза D, поскольку основным источником витамина D в пищевом рационе являются продукты животного происхождения [7].

Изучение уровня витамина D в крови на случайной выборке российских женщин в постменопаузе позволило установить высокую частоту (96,5%) различной степени его недостаточности: гиповитаминоз D у 31,6%, недостаточность витамина D у 47,3%, выраженный дефицит у 17,6% обследованных. Уровень витамина D зависел от времени года исследования крови: более высокие показатели отмечены в августе – октябре и статистически значимые более низкие в декабре – марте [8].

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$, что может вызвать нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ может, в свою очередь, вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменения костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к остеопорозу и остеоартриту, повышению риска развития переломов [9].

Хроническая боль в суставах и спине у коморбидных больных меняет современную парадигму системы амбулаторной медицинской помощи, занимая топовые позиции и по обращаемости, и по месту в структуре причин нетрудоспособности

В настоящее время хорошо известно, что витамин D способен уменьшить риск перелома. В течение трех лет проводилось наблюдение и оценивалась частота внепозвоночных переломов у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше [10]. Установлено, что в группе из 187 пациентов, получавших витамин D в дозе 700 МЕ и 500 мг кальция в сутки, переломы возникли у 11 человек, а в группе получавших плацебо – у 26 из 202 человек ($p = 0,02$). Другое исследование [11] продемонстрировало, что прием витамина D в дозе 800 МЕ в день и 100 000 МЕ один раз в 4 месяца на 22% снижает все переломы, на 33% – переломы шейки бедра, запястья, предплечья или позвонков. На 16% снизилось число переломов у пациентов обоего пола, на 22% у женщин при приеме витамина D в дозе 400 МЕ в сутки в комбинации с кальцием 1000 мг в сутки.

Уменьшение продукции витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с

двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы [1,25(OH)2D] присутствуют в мембране мышечных клеток, где они регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где они участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать 25(OH)D в 1,25(OH)2D. Дефицит витамина D3 вносит свой вклад в нарушение двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск падений прежде всего у пожилых пациентов.

Уменьшение продукции витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами

Так, падения являются серьезной проблемой в Великобритании. Частота падений увеличивается с возрастом: 30% женщин и 23% мужчин в возрасте 65–69 лет, 50% женщин и 30% мужчин в возрасте старше 85 лет падают, по крайней мере, один раз в год. В Ирландии в 2001 г. падения были причиной 52% смертей и 71% койко-дней из-за неумышленных повреждений у пожилых людей. Для сравнения: аварии на дорогах были причиной 12% смертей и 4% койко-дней, пожары – 8% смертей и только 1% койко-дней. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений при приеме витамина D по сравнению с контрольными группами [12].

При назначении уже 400 МЕ витамина D происходит снижение уровня ПТГ, наблюдается увеличение мышечной силы, повышается устойчивость тела и нормализуется артериальное давление, что ведет к уменьшению вероятности падений на 30–40%. Наблюдение в течение года за большой группой пожилых пациентов показало, что число падений на человека уменьшилось на 50% в группе пациентов, получавших витамин D и кальций, по сравнению с группой больных, получавших только кальций [13].

Интересно то, что при метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований, включающих 57 311 пациентов, было сделано заключение, что дополнительный прием витамина D снижает общую смертность (ОР 0,93; 95% ДИ 0,77–0,96 по сравнению с контрольной группой). Это может быть вызвано влиянием витамина D на костно-мышечную систему и на различные внескелетные нарушения (Autier P., Gandini S., 2007).

В 2013 г. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis опубликовало клинические рекомендации по назначению и мониторингу терапии витамина D3 у пожилых пациентов и женщин в менопаузе, где указало на независимую роль витамина D3 в нарастании летальности в популяции.

Нами была предпринята попытка оценить роль недостаточности и дефицита витамина D3 у коморбидных больных с костно-суставными заболеваниями, являющимися причинами развития хронического болевого синдрома.

С 2010 по 2012 г. на базе терапевтических отделений обследовано 250 пациентов, среди них было 156 женщин и 94 мужчины, средний возраст которых составил 66,4 ± 7,3 года. В исследование не включались больные, злоупотребляющие алкоголем, с кахексией, алиментарной дистрофией, с нарушенным сознанием, острыми сердечно-сосудистыми событиями, неясным диагнозом, требующие реанимационных пособий, онкологические больные, с лихорадкой, системными заболеваниями, социально неблагополучные пациенты.

Все без исключения пациенты имели коморбидные состояния, в основе которых, как правило, был атеросклероз.

Причиной обращения за медицинской помощью были: гипертонический криз – 118 (47,2%) случаев; нарастание симптомов ХСН – 68 (27,2%) случаев; пароксизмальные нарушения ритма сердца – 19 (7,6%) случаев; боли в левой половине грудной клетки (впоследствии был исключен ОКС) – 45 (18%).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

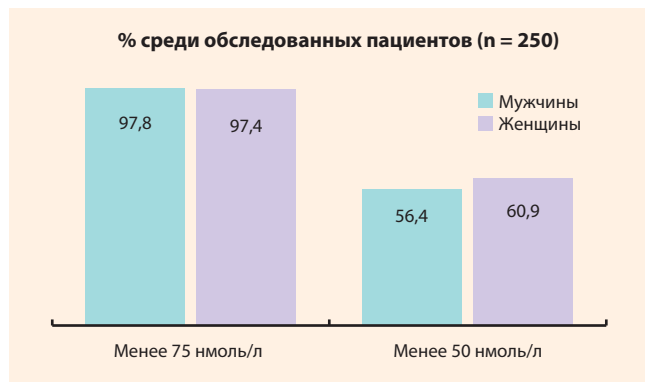
Как видно из таблицы, значимых гендерных различий среди больных не было. Среди основных факторов риска наиболее часто встречались дефицит половых гормонов, ожирение и курение. Артериальная гипертензия диагностировалась согласно клиническим рекомендациям ВНОК.

Остеопороз диагностирован у больных на основании костной денситометрии на аппарате DPX LUNAR BRAVO.

Таблица. Клиническая характеристика больных

	Мужчины	Женщины
Количество больных	94 (37,6%)	156 (62,4%)
ИМТ, кг/м	31,7 ± 3,4	29,6 ± 5,2
Артериальная гипертензия	100%	100%
ИБС (различные формы)	63 (67%)	97 (62,2%)
Сахарный диабет типа 2	26 (27,7%)	68 (43,6%)
Аденома предстательной железы	44	-
Гиперхолестеринемия	27 (28,7%)	58 (37,2%)
Гиперурикемия	17	26
Клинические признаки дефицита половых гормонов	100%	100%
Курение	48	36
Ожирение (2-й и 3-й степени)	57 (60,6%)	107 (68,6%)
Ранее диагностированный остеопороз	15	32
Ранее диагностированный остеоартроз	49	127

Рисунок 1. Количество пациентов с концентрацией 25(OH)D₃ (ESCEO-2013)



Остеоартроз – на основании клинических симптомов с рентгенологическим подтверждением.

Следует отметить, что ни у одного пациента в исследовании не было оперативных пособий на коронарных или сонных артериях. Также не проводилась тромболитическая терапия в остром периоде инфаркта миокарда.

Ни один больной из включенных в исследование ранее никогда не принимал препараты кальция и/или витамина D₃, даже несмотря на факт наличия остеопороза.

На первом этапе исследования у всех больных была определена концентрация 25 гидроксивитамина D₃ (25(OH)D₃). Исследование проводилось в лаборатории «ВЕРА».

Больным проводилась оценка уровня провоспалительного цитокина ФНО-а (норма: 0–8,1 пг/мл).

В аналитической части работы определены корреляционные взаимосвязи уровня витамина D₃ с клиническими симптомами, концентрацией провоспалительных цитокинов.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO, 2013) по использованию витамина D₃ среди пожилых пациентов и постменопаузальных женщин, наименьшие показатели летальности связаны с концентрацией 25(OH)D₃ в диапазоне 50–75 нмоль/л, а минимальные показатели летальности при концентрации 75 нмоль/л.

Среди обследованных пациентов (n = 250) 244 (97,6%) имели значения витамина D₃ менее 75 нмоль/л. А более половины (148 (59,2%) – менее 50 нмоль/л (рис. 1).

Ни в одном случае ранее не проводилось исследование концентрации витамина D₃, а сам колекальциферол не назначался.

Благодаря ФНО-а-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов, указанный цитокин не только вовлечен в патогенез кардиоваскулярных заболеваний, но и доказана его роль в возникновении и прогрессировании целого

ряда хронических заболеваний. Продукция ФНО-а контролируется, в т. ч. и рецептором VDR (рецептор к витамину D₃ на ядерном факторе транскрипции Nf-kB). Следовательно, мы выдвинули гипотезу о прогрессировании компонентов коморбидности на фоне резко увеличенного синтеза ФНО-а при недостаточности витамина D₃, способного посредством рецептора VDR тормозить активность эффекта на Nf-kB.

В ходе исследования собственных больных мы установили линейную взаимосвязь уровня ФНО-а и концентрации 25 гидроксивитамина D₃ в крови. Мы разделили больных в зависимости от уровня витамина D₃ на 3 подгруппы: концентрация 25(OH)D₃ от 50 до 75 нмоль/л; от 25 до 50 нмоль/л; менее 25 нмоль/л.

Мы отметили достоверные отличия между всеми подгруппами (рис. 2).

Следовательно, при нарастании недостаточности витамина D₃ у коморбидных больных нарастает уровень ФНО-а в крови. Это подтверждает представленную ранее гипотезу.

При изучении МПК (минеральная плотность кости) и 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX) установлено, что в 227 (90,8%) случаях риск превышал 20%, а в 204 (81,6%) случаях Т-критерий был менее (-1,0) SD (рис. 3).

Рисунок 2. Концентрация ФНО-а в крови в зависимости от уровня 25 гидроксивитамина D₃ у больных (p<0,05 среди всех подгрупп)

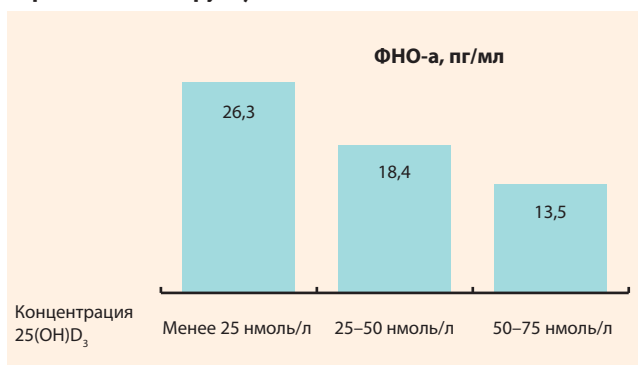


Рисунок 3. Риск остеопоротических переломов и МПК среди обследуемых пациентов

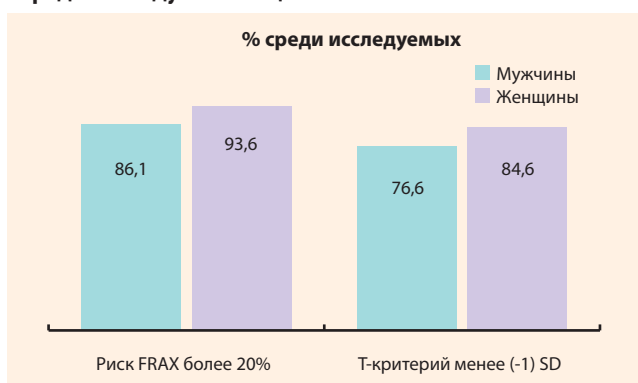
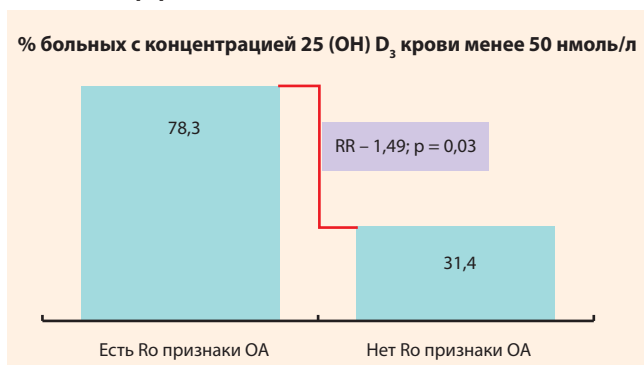


Рисунок 4. Количество больных с концентрацией 25(OH)D₃ в крови менее 50 нмоль/л среди больных с и без остеоартроза



В ходе аналитического анализа не получено достоверных корреляций между уровнем витамина D₃ крови и риском FRAX или T-критерием. Установлена слабая, достоверная корреляция измеренной МПК (BMD), суммарной по шейке бедра, с концентрацией 25(OH)D₃: $r = 0,26$, $p = 0,03$.

В то же время установлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией 25(OH)D₃ и маркером костного ремоделирования – C-концевыми телопептидами коллагена I типа (продукт деградации коллагена в результате костной резорбции, b-СТх): $r = (-0,27)$, $p = 0,036$. Следовательно, низкий уровень витамина D₃ в крови соответствует высокому уровню костной резорбции, что, в свою очередь, связано с увеличением риска остеопоротических переломов.

Среди обследованных больных ($n = 250$) в 213 (85,2%) случаях были выявлены жалобы на боли в коленных, тазобедренных и суставах кисти, в нижней части спины. В 148 (59,2%) случаях при рентгенологическом исследовании обнаружен остеоартроз: гонартроз – 96 (38,4% среди всех обследованных); коксартроз – 63 (25,2% среди всех обследованных); остеоартроз кисти – 74 (29,6% среди всех обследованных); остеоартроз подвздошно-крестцового сочленения – 112 (44,8% среди всех обследованных).

Целый ряд клинико-эпидемиологических исследований продемонстрировал увеличение риска OA [14] при низком уровне витамина D₃:

- Риск OA (ОР, 95% ДИ) – 1,4 (1,1–1,9).
- Риск OA при высоком уровне ПТГ (ОР, 95% ДИ) – 3,2 (1,8–4,1).

Данное обстоятельство имеет понятное патофизиологическое объяснение. Клеточные элементы тканевых структур суставов (хондроциты, остеоциты, синовиоциты и пр.), как и описывалось выше, имеют высокоаффинный ядерный рецептор к витамину D (VDR), который регулирует экспрессию генов, в т. ч. и генов провоспалительных цитокинов. Недостаточность витамина D₃ приводит к увеличению синтеза провоспалительных и деструктивных медиаторов (цитокинов) и, как следствие, увеличению воспаления и деструкции тканей.

Разделив исследуемых больных на две подгруппы по признаку «есть/нет рентгенологические признаки остео-

артроза» и рассчитав относительный риск по общепринятой методике (М.А. Подольная, Б.А. Кобринский, 2000), выявлено возрастание риска остеоартроза (RR – 1,49; $p = 0,03$) при концентрации 25(OH)D₃ в крови менее 50 нмоль/л (рис. 4).

Таким образом, большинство больных в исследовании имели высокий 10-летний риск остеопоротических переломов, чаще подтвержденный T-критерием, значение которого соответствовало остеопении или остеопорозу. Большая часть больных (59,2% среди всех обследованных) имела сочетание ОП с рентгенологическими симптомами OA. А среди последних практически 80% имели концентрацию 25(OH)D₃ в крови менее 50 нмоль/л.

Установлена взаимосвязь недостаточности 25-гидроксивитамина D₃ в крови с увеличением системной продукции ФНО-а, что, с одной стороны, усугубляет эндотелиальное повреждение и, способствует прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – при высокой концентрации ФНО-а ССЗ чаще сочетаются с СД 2 типа и/или дегенеративными заболеваниями костно-суставной системы, а максимальные концентрации ФНО отмечены у больных при полном сочетании компонентов коморбидности.

Ряд клинических исследований, проведенных в последние годы, демонстрируют клинически значимый эффект витамина D₃ при OA.

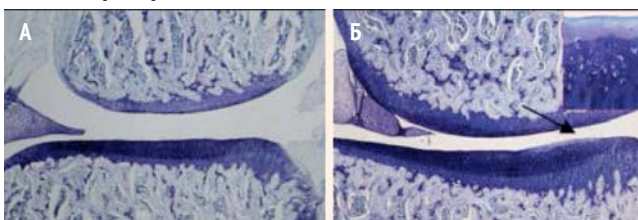
Суммируя полученные данные, можно выделить несколько принципиальных механизмов влияния витамина D на структуры суставов:

- Витамин D предотвращает эрозию суставного хряща путем регулирования оборота коллагена II через TGF- β 1 (рис. 5) [15].
- Улучшает состояние мышц и связок.
- Уменьшает жировую инфильтрацию тканей [16].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех больных с коморбидностью и/или хроническим болевым синдромом стоит оценивать статус витамина D₃.
2. Наиболее рационально определение 25-гидроксивитамина D₃ в крови, при концентрации менее 50 нмоль/л нарастание числа и тяжести заболеваний в коморбидности требует назначение колекальциферола (витамина D₃).

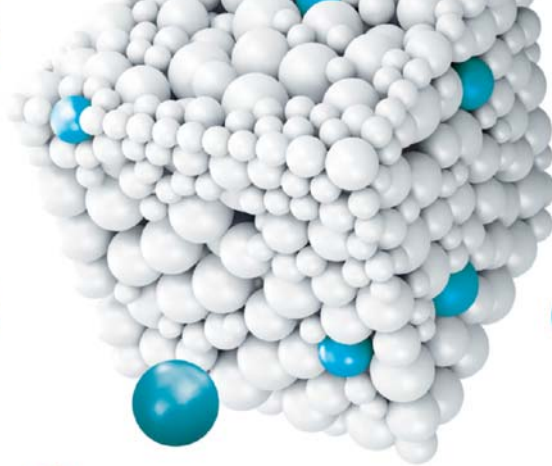
Рисунок 5. Экспериментальное исследование на лабораторных животных



А – контроль: эрозивные изменения медиальной части хряща большеберцовой кости;
Б – применение витамина D: менее выраженные эрозивные изменения хряща в той же области (адаптировано и согласовано с авторами [29])

DETRIMAX®

VITAMIN D₃



ДЕТРИМАКС Витамин D₃ - источник витамина D, который необходим для поддержания нормальной функции иммунной системы и здорового воспалительного ответа*

1000 МЕ витамина D в 1 таблетке

* EFSA Journal 2010; 8(2):1468

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

3. Поскольку нарастание недостаточности витамина D3 коррелирует с нарастанием ФНО-а (медиатора системного иммунного воспаления) – коррекция колекальциферолом может быть профилактической стратегией прогрессирования коморбидности, включая хронический болевой синдром.
4. Витамин D необходим для того, чтобы способствовать профилактике падений и переломов.
5. Большинство людей не получают достаточного количества витамина D с пищей и в результате воздействия солнечного света. Почти каждый человек должен принимать витамин D как составную часть лечения наряду с эффективными рецептурными препаратами. Витамин D обладает хорошим профилем безопасности даже в высоких дозах.

Препараты нативного витамина D3 и его активные метаболиты относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств профилактики и лечения ОП. Побочными эффектами терапии витамином D являются: гиперкальциемия, повышение активности печеночных ферментов, уровней мочевины и креатинина, реже – зуд и сыпь, повышение артериального давления. При назначении этих средств необходим контроль содержания кальция, фосфора, креатинина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной

на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови.

В то же время, назначая витамин D, строго говоря, по показаниям, мы рассчитываем на плейотропизм клинического эффекта препарата, в полной степени отвечая современным тенденциям о роли витамина D в развитии социально значимых болезней – частых компонентов коморбидных состояний.

Особо следует подчеркнуть, что витамин D как жирорастворимое вещество способен депонироваться в адипоцитах. Соответственно, при назначении последнего больным с избыточной массой тела доза должна быть увеличена (минимум – 1500–2000 МЕ) – уровень рекомендации С.

Таким образом, конечной целью использования витамина D в комплексной терапии коморбидности и хронической боли можно считать достижение концентрации в сыворотке крови 25(OH)D на уровне 60–75 нмоль/л.

Следует обратить внимание на новый препарат витамина D3 в отечественной практике Детримакс витамин D3. Таблетированная форма колекальциферола, содержащая 1000 МЕ, соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D3 и может быть рекомендована в качестве базисной терапии хронической боли у коморбидных больных.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006, 10: 287-333.
2. Шамуилова ММ, Верткин АЛ, Наумов АВ и др. Стратификация риска и стратегические решения фармакотерапии остеоартроза в терапевтической практике. *Терапевт*, 2009, 12: 8-18./ Shamuilova MM, Vertkin AL, Naumov AV, et al. Risk stratification and strategic decisions of pharmacotherapy of osteoarthritis in therapeutic practice. *Terapevt*, 2009, 12: 8-18.
3. GPI 2017 Global Report Findings (<https://www.gsk.com/media/3814/global-pain-index-2017-report.pdf>).
4. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Yang YH, Tsai WC, Tang WH, Sheu SH, Lai WT. Osteoarthritis is an independent risk factor for major adverse cardiovascular events-nationwide case-control studies. *European Heart Journal*, 2013 August 1, 34(Issue suppl 1): P5173.
5. Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Morris HA. Modulation of CYP27B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)2D3 levels. *Bone*, 2005, 36: 654-662.
6. Nacamura K, Nashimoto M, Ocuda Y et al. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition*, 2002, 18: 415-416.
7. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: A global perspective of current status. *J Nutr*, 2005, 135: 310-6.
8. Торопцова Н.В. Эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 44 с./ Toroptsova NV. Epidemiology, primary prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis in outpatient clinic settings: Abstract, Diss. of the MD. M., 2007. 44 p.
9. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 270-8.
10. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 337: 670-6.
11. Trivedi DP, Doli R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 2003, 326: 469.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA*, 2004, 291: 1999-2006.
13. Peifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1113-8.
14. Rizzoli R et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research & Opinion*, 2013, 29(4): 1–9.
15. Li S et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF-β1 in ovariectomized rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 24(Issue 2): 345-353.
16. Rai V, Dietz NE, Dilisio MF, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18: 203.