

анаболические препараты, пациенты, получающие терапию глюкокортикоидами). Так, трехлетний прием кальция с нативными формами витамина D у женщин в постменопаузальном периоде снижает риск перелома шейки бедра на 27% (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,23–0,99). Некоторые авторы отмечают дозозависимый эффект терапии витамином D в отношении снижения риска переломов и демонстрируют достоверные различия только при приеме витамина D в дозе более 800 МЕ в сутки, чем и объясняется выбор такой дозы колекальциферола для больных с остеопорозом. Однако, в последнее время обсуждается и возможность существования негативного эффекта от терапии витамином D. Так, критике подвергается использование высоких доз витамина D с целью профилактики и лечения остеопоротических переломов. Результаты проведенных плацебо-контролируемых исследований с использованием высоких доз витамина D в интермиттирующем режиме (500000 МЕ колекальциферола (D_3) перорально один раз в год или 300000 МЕ эргокальциферола (D_2) внутримышечно 1 раз в год или 60000 МЕ перорально один раз в месяц) показали повышение риска переломов. Такой эффект терапии, вероятно, связан с коротким периодом полужизни витамина D, который даже при приеме больших доз (50000–100000 МЕ), введенных в болюсном режиме, быстро выводится из циркулирующей крови.

Как известно, низкая МПК признана основной, но не единственной, причиной переломов. Установлено, что важную роль в развитии периферических переломов играют и падения. В одномоментном исследовании у женщин была отмечена U-образная зависимость развития синдрома немогущности от уровня обеспеченности витамином D: концентрация 25(OH)D <20 нг/мл и >30 нг/мл ассоциировалась с развитием синдрома немогущности, а уровень 25(OH)D <20 нг/мл дополнительно и с высокой смертностью. Использование препаратов витамина D оказалось эффективным в отношении снижения риска падений среди лиц, получавших и различные медикаментозные вмешательства. Результаты мета-анализа, объединившего 8 РКИ, показали, что терапия витамином D в дозах от 700 до 1000 МЕ у лиц старше 65 лет достоверно снижают риск падений на 19%. Однако, по мнению ряда исследователей, эффект от терапии в данной популяции прослеживался только у лиц с исходно низким уровнем обеспеченности витамином D. Уменьшение риска падений возможно и при приеме активных метаболитов витамина D (кальцитриол, альфакальцидол). Так, результаты мета-анализа, куда были включены 14 РКИ, продемонстрировали протективный эффект активных метаболитов витамина D в отношении риска падений, что составило 21% (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,64–0,96) по сравнению с колекальциферолом (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,87–1,01) даже в условиях нормального уровня 25(OH)D. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что активные метаболиты витамина D не рекомендованы для лечения недостаточности и дефицита витамина D, и не приводят к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови при их приеме в силу особенностей обмена, а также могут быть ассоциированы с развитием гиперкальциемии.

Выводы. Суммируя представленную информацию, можно утверждать, что препараты витамина D убедительно продемонстрировали эффективность в отношении снижения риска переломов и уменьшения риска падений. Вместе с тем, для установления факта безопасности приема больших доз витамина D, а также активных метаболитов, требуется проведение дальнейших рандомизированных клинических исследований. Дополнительно, необходимы интервенционные исследования, в задачи которых будут входить как изучение роли дефицита витамина D в патогенезе различных заболеваний, так и поиск оптимального порогового значения 25(OH)D в крови, достижение которого необходимо для профилактики и лечения остеопороза и другой внескелетной патологии.

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Каронова Т.Л.^{1,2}, Тимкина Н.В.^{1,2}, Радугин Ф.М.¹, Симаненкова А.В.^{1,2}, Черникова А.Т.¹, Гринева Е.Н.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ул. Аккуратова, д.2

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Сахарный диабет (СД) как 1, так и 2 типа повышает вероятность низкотравматичных переломов вследствие нарушения костного обмена. Переломы, в свою очередь, могут приводить к длительной потере трудоспособности, инвалидности и повышению смертности. В связи с этим, изучение факторов риска остеопороза и его профилактика при СД являются важными медико-экономическими задачами.

Известно, что длительно персистирующая гипергликемия является одной из основных предпосылок ухудшения качества костной ткани за счёт высвобождения активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования. Дополнительно, хронические осложнения СД могут нарушать костный обмен напрямую, как это происходит при наличии вторичного гиперпаратиреоза на фоне диабетической нефропатии, так и косвенно, при повышении риска падений вследствие диабетической полинейропатии и ретинопатии.

В костном ремоделировании при СД 1 и 2 типа есть отличия. Ключевым патогенетическим звеном при СД 1 типа является абсолютная недостаточность инсулина. Низкий уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови подавляет дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты, в связи с чем у больных СД 1 типа минеральная плотность костной ткани (МПК) снижена. Также известно, что у матерей с СД 1 типа в 5 раз чаще рождаются дети с аномалиями скелета: гипоплазией костей конечностей, агенезией поясничных и крестцовых позвонков.

За счёт нарушений жирового обмена, инкретинового эффекта и фосфорно-кальциевого обмена СД 2 типа даже вне осложнений характеризуется повышенным риском переломов при нормальной или даже повышенной МПК. Вместе с тем, значимо ухудшается микроархитектоника костной ткани и снижается трабекулярный костный индекс. Важный вклад в риск переломов могут вносить и сахароснижающие препараты. Так, несмотря на остеанаболический потенциал инсулина, его применение при СД 2 типа ассоциировано с повышенным риском переломов, что может быть связано с худшим гликемическим контролем, а также с повышенным риском падений вследствие гипогликемий. Метформин в некоторых исследованиях *in vitro* способствовал дифференцировке остеобластов и снижал активность остеокластов; в клинических исследованиях результирующее влияние метформина на костный обмен и риск переломов расценивается как нейтральное. Производные сульфонилмочевины оказывают нейтральное воздействие на уровень маркеров костного ремоделирования, но в то же время, ассоциированы с повышением риска невертебральных переломов у пожилых мужчин с СД 2 типа. Механизм действия тиазолидиндионов связан со стимуляцией ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR- γ), и экспрессированных в остеобластах и остеокластах, активация которых приводит к изменению дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников с увеличением образования адипоцитов, а также к усилению костной резорбции. В клинических исследованиях показана связь между повышением риска переломов бедра, позвоночника и переломов в целом у женщин в постменопаузе, применяющих тиазолидиндионы, в связи с чем их не рекомендуется использовать при имеющихся факторах риска остеопороза.

В настоящее время особенно важным является изучение влияния на костную ткань современных сахароснижающих препаратов, которые не только значимо снижают уровень гликемии, но и обладают плейотропными эффектами. Рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1 (рГПП-1) экспрессированы в наиболее зрелых клетках линии остеобластов человека и в мезенхимальных стволовых клетках. В экспериментальных исследованиях показано, что ГПП-1 стимулирует выработку кальцитонина С-клетками щитовидной железы и экспрессию генов-модуляторов остеогенеза. В части клинических исследований применение агонистов рГПП-1 ассоциировано со снижением риска переломов, однако, имеются единичные работы о повышении риска переломов на фоне применения эксенатида. В отношении других препаратов инкретинового ряда, ингибиторов дипептидил-пептидазы 4 типа (ИДПП-4), получены единичные противоречивые данные о повышении риска переломов на фоне применения ситаглиптина, однако, в большинстве исследований препараты данной группы не повлияли на маркеры костного обмена и риск низкотравматичных переломов. Результаты мета-анализов демонстрируют снижение риска всех переломов при применении ИДПП-4 в комбинации с метформином.

Рецепторы к натрий-глюкозным контранспортерам (НГЛТ) не найдены в костной ткани, однако, потенциально препараты ингибиторов НГЛТ-2 (иНГЛТ-2) могут негативно влиять на параметры костного ремоделирования косвенным путем - за счёт повышения активности натрий-фосфорного ко-транспорта и реабсорбции фосфора. Это в свою очередь приводит к повышению уровня ПТГ и ФРФ-23 и снижению уровня витамина D. Дополнительно, потенциально негативное действие препаратов может быть связано с повышением частоты падений (на фоне гипотензии) и снижением массы тела. Несмотря на то, что в исследовании CANVAS отмечено повышение частоты переломов при применении канаглифлозина, дальнейшие многочисленные клинические исследования не выявили повышения риска переломов на при лечении различными по селективности иНГЛТ-2. Однако, к применению данных препаратов при повышенном риске переломов рекомендовано относиться с осторожностью.

Таким образом, пациенты с СД типа нуждаются в персонализированном подходе в диагностике, лечении и профилактике остеопороза, а исследования в области влияния сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование не теряют своей актуальности.

ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ - ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Киласония Л.О., Цагарели М., Лагвилава Л., Копалиани М., Долидзе Н., Рухадзе Т.

Грузинская Национальная Ассоциация Остеопороза, Тбилиси, Грузия

Цель: Ученые всех стран сходятся во мнении, что «ошибкой» было считать остеопороз сугубо женской патологией. В результате из-за отсутствия настороженности, практически во всех странах мира отмечается низкая активность посещаемости мужчин, с целью диагностики остеопороза (DXA) и низкая комплиментарность у мужчин при лечении остеопороза.

Следовательно ведение мужчин с остеопорозом, оказалось более сложным чем лечение женщин. Актуальность мужского остеопороза значительно выросла после 2019 года, когда IOF анонсировало "Демографическое цунами" - прогнозируя к 2050 году увеличение в популяции населения числа пожилых мужчин до 900 млн человек (>60), что естественно увеличит частоту хронических заболеваний. Нами была предпринята попытка изучить распространение остеопороза у лиц грузинской национальности, изучить частоту обращаемости мужчин в различные диагностические центры Грузии. Предоставляем результаты лечения больных остеопорозом мужчин, препаратом Деносуаб в течении 2 лет.

Материалы и методы: Было обследовано 1650 мужчин, с различными патологиями (2019-2022 год). Диагностика проводилась при помощи дуэнергетической рентгено - абсорбционной денситометрии (Hologic 1000), с учетом Т и Z критериев.