

ISSN 2072-2680 (Print)
ISSN 2311-0716 (Online)

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 23 №3 2020
2020 VOL. 23 ISS. 3

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteopendojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов
ОО Российская ассоциация по остеопорозу

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ
(Russian Science
Citation Index)
Ulrich's Periodicals
Directory

Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. (495) 668-20-79, д. 5450
e-mail: rozh@endocrincentr.ru

Зам главного редактора

д.м.н. профессор Марова Евгения Ивановна
тел. (495) 668-20-79, д.5450

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66
e-mail: lskripnikova@gnicprn.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 495 668-20-79, доб: 5406
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, доб: 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатный Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 24.12.2020 г.

Подписано в печать 08.02.2021 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»

в любом отделении Почты России

20794 – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.

включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 23, №3

Октябрь-Ноябрь

2020

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Белая Ж.Е., д.м.н. (Москва, РФ).

Григорьев А.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Дедов И.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Ершова О.Б., д.м.н., проф. (Ярославль, РФ)

Зазерская И.Е., д.м.н. проф. (Санкт Петербург, РФ)

Коненков В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Новосибирск, РФ)

Кочиш А.Ю., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Лесняк О.М., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)

Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)

Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)

Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древалъ А.В., д.м.н., проф. (Москва)

Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: osteo@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5450
e-mail: rozh@endocrincentr.ru

Deputy Editor-in-Chief

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5450

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 495 668-20-79, ext. 5406
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

Anastasia A. Malygina
Phone: +7 495 668-20-79, ext. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

PUBLISHER

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index 20794

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 23 Issue 3 October-November 2020

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Liudmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Baranova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Marek Bolanowski, MD, PhD, Professor (Wroclaw, Poland)

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Olga B. Ershova, MD, PhD, Professor (Yaroslavl, Russia)

Anatoly I. Grigoriev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Johannes Grillari, PhD, Associate professor (Vienna, Austria)

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

Didier Hans, PhD, eMBA, Associate Professor (Lausanne, Switzerland)

Vladimir I. Konenkov, MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

Aleksandr Y. Kochish, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Michael E. Lewiecki, MD, Professor (Albuquerque, USA)

Evganiy L. Nasonov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia V. Toroptsova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Miklós Tóth, PhD, Professor (Budapest, Hungary, Russia)

Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Van Hul Wim, PhD, Professor (Antwerp, Belgium)

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aleksandr S. Ametov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Liudmila P. Evstigneeva, MD, PhD (Yeraterinburg, Russia)

Larisa A. Marchenkova, MD, PhD (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Larisa V. Menshikova, MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Elvira N. Otteva, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Artem A. Popov, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Natalia A. Tomilina, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		ORIGINAL STUDY
Л.Я. Рожинская, Е.А. Пигарова, А.А. Багрецова, А.Ф. Вербовой, Н.Г. Кондратьева, О.А. Василевская, В.Б. Василюк, М.В. Манько, В.Б. Шуньков, Т.А. Гребенникова ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	4	Rozhinskaya L.Y., Pigarova E.A., Bagretsova A.A., Verbovoy A.F., Kondratyeva N.G., Vasilevskaya O.A., Vasilyuk V.B., Manko M.V., Shunkov V.B., Grebennikova T.A. HIGH-DOSES OF CHOLECALCIFEROL FOR VITAMIN D DEFICIENCY TREATMENT: RESULTS OF AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, COMPARATIVE, RANDOMIZED TRIAL
Е.А. Вильмс, Е.В. Добровольская, М.С. Турчанинова, Е.А. Быкова АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА)	17	Vilms E.A., Dobrovolskaya E.V., Turchaninova M.S., Bykova E.A. ANALYSIS OF ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS IN THE OMSK REGION (BASED ON MATERIALS FROM THE REGIONAL CENTER FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS)
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Л.Я. Рожинская, О.О. Голоунина, Т.А. Гребенникова, Л.Д. Ковалевич, С.А. Гронская, В.П. Богданов, Ж.Е. Белая ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ И ГИПЕРОКСАЛАТНОЙ ОСТЕОПАТИИ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРОКСАЛУРИЕЙ ТИПА 1: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	24	Rozhinskaya L.Y., Golounina O.O., Grebennikova T.A., Kovalevich L.D., Gronskaya S.A., Bogdanov V.P., Belaya Z.E. CLINICAL EXPERIENCE OF USING DENOSUMAB IN THE TREATMENT OF HYPERCALCEMIA AND OXALATE OSTEOPATHY FOR A YOUNG PATIENT WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1
НОВОСТИ		NEWS
НОВОСТИ С КОНГРЕССА WCO-IOF-ESCEO, СОСТОЯВШЕГОСЯ В РЕЖИМЕ ONLINE 20–22 АВГУСТА 2020 Г.	33	NEWS OF WCO-IOF-ESCEO VIRTUAL CONGRESS ON 20–22 AUGUST 2020

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



© Л.Я. Рожинская¹, Е.А. Пигарова¹, А.А. Багрецова², А.Ф. Вербовой³, Н.Г. Кондратьева⁴, О.А. Василевская⁵, В.Б. Василюк⁶, М.В. Манько⁷, В.Б. Шуньков⁸, Т.А. Гребенникова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им Н.А. Семашко ФМБА», Архангельск

³ООО «Центр «Диабет», Самара

⁴ООО «Аврора», Санкт-Петербург

⁵ООО «Медицинский диагностический центр», Ярославль

⁶ООО «Научно-исследовательский центр Экобезопасность», Санкт-Петербург

⁷ЗАО «Наследники», Москва

⁸ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург

Обоснование. Низкий уровень витамина D имеет серьезные медицинские, социальные и экономические последствия для здоровья человека и требует проведения своевременной диагностики и адекватной коррекции.

Цель. Оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Фортедетрим, капсулы мягкие («МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша) при использовании насыщающих и поддерживающих доз в сравнении с терапией препаратом Вигантол®, раствор для приема внутрь масляный (Мерк КГаА, Германия) у пациентов с дефицитом витамина D.

Материалы и методы. В исследование были включены 150 пациентов с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл) в возрасте от 18 до 75 лет, которые были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 (по 50 человек). В двух группах в течение первых 4 нед использовали капсулы Фортедетрим соответственно 50 000 МЕ 1 раз в неделю (5 капсул по 10 000 МЕ) и 56 000 МЕ — по 8000 МЕ ежедневно (2 капсулы по 4000 МЕ), а в группе сравнения — Вигантол® по 1000 МЕ ежедневно (2 капли); в течение последующих 12 нед пациенты получали поддерживающую терапию — в первой группе применяли Фортедетрим 10 000 МЕ 1 раз в неделю, во второй — Фортедетрим по 2000 МЕ ежедневно (14 000 МЕ в неделю); в группе сравнения продолжали прием Вигантола® 1000 МЕ ежедневно.

Результаты. В результате оценки данных по результатам I и II этапов проведенного клинического исследования Фортедетрима в сравнении с Вигантолом® была доказана гипотеза о превосходстве высокодозного препарата Фортедетрим (капсулы по 2000, 4000 и 10 000 МЕ) над препаратом Вигантол® (капли, 1000 МЕ ежедневно), с эквивалентной безопасностью лечения. Тем не менее необходимо отметить, что и длительный прием колекальциферола в дозе 1000 МЕ ежедневно к 20 нед позволил достичь уровня 30 нг/мл у 36% участников, но это значительно меньше, чем в группах с применением высокодозных препаратов.

Различий в количестве нежелательных явлений за время исследования, их степени, связи с приемом препаратов между группами лечения и группой сравнения не выявлено.

Заключение. Использование препарата Фортедетрим в насыщающих дозах является эффективным и безопасным для лечения взрослых пациентов с дефицитом витамина D. Тем не менее необходим индивидуальный подход к его восполнению (с учетом комплаентности, степени ожирения, нарушений всасываемости кальция и витамина D), так как не все пациенты в примененных режимах насыщения достигли целевых значений витамина D в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колекальциферол; витамин D; кальций

HIGH-DOSES OF CHOLECALCIFEROL FOR VITAMIN D DEFICIENCY TREATMENT: RESULTS OF AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, COMPARATIVE, RANDOMIZED TRIAL

© Liudmila Y. Rozhinskaya¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Anastasia A. Bagretsova², Andrey F. Verbovoy³, Natalia G. Kondratyeva⁴, Olga A. Vasilevskaya⁵, Vasily B. Vasilyuk⁶, Maria V. Manko⁷, Victor B. Shunkov⁸, Tatiana A. Grebennikova¹

¹The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

²Northern Medical Clinical Center named after N.A. Semashko, Arkhangelsk, Russia

³«Diabetes Center» LLC, Samara, Russia

⁴«Aurora» LLC, St. Petersburg, Russia

⁵LLC «The Medical diagnostic center», Yaroslavl, Russia

⁶LLC «Research Center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

⁷CJSC «Heirs», Moscow, Russia

⁸Private educational institution «Clinical hospital» Russian Railways-Medicine «of St. Petersburg», St. Petersburg, Russia



Background: Vitamin D deficiency have serious medical, social and economic consequences for human health and require timely diagnosis and adequate correction.

Aim: Evaluation of the efficacy and safety of therapy with Fortedetrim soft capsules (MEDANA PHARMA AO, Poland) using saturating and maintenance doses compared to therapy with Vigantol®, an oily solution for oral administration (Merck KGaA, Germany) in patients with vitamin D deficiency.

Materials and methods: The study included 150 patients with vitamin D deficiency (less than 20 ng/ml) aged 18 to 75 years, who were randomized into 3 groups in a 1:1:1 ratio (50 people each). Fortedetrim capsules were used in two groups during the first four weeks 50,000 IU once a week (5 capsules 10,000 IU each) and 56,000 IU — 8,000 IU daily (2 capsules 4000 IU), and Vigantol® was used in the comparison group 1000 IU daily (2 drops). Over the next 12 weeks, patients received supportive therapy — in the first group, Fortedetrim 10,000 IU was used once a week, in the second — Fortedetrim 2,000 IU daily (14,000 IU per week); the comparison group continued to take Vigantol® 1000 IU daily.

Results: As a result of evaluating the data on the results of stages I and II of the clinical study Fortedetrim in comparison with Vigantol®, the hypothesis was proved that the high-dose drug Fortedetrim (capsules of 2000, 4000 and 10000 IU) is superior to the drug Vigantol® (drops, 1000 IU daily). Nevertheless, it should be noted that long-term intake of colecalciferol at a dose of 1000 IU daily by 20 weeks allowed 36% of participants to reach a level of 30 ng/ml, but this is significantly less than in groups using high-dose drugs. There were no differences in the number of adverse events during the study, their degree and the relationship with drug intake between the treatment and comparison groups.

Conclusion: The use of the drug Fortedetrim in saturating doses is effective and safe for the treatment of adult patients with vitamin D deficiency. However, an individual approach to its replenishment is required (taking into account compliance, the degree of obesity, impaired absorption of calcium and vitamin D), since not all patients in the applied saturation regimes, the target values of vitamin D in the blood were reached.

KEYWORDS: cholecalciferol; vitamin D; calcium

ОБОСНОВАНИЕ

Во многих странах мира пандемия дефицита витамина D является глобальной проблемой здравоохранения [1]. Низкий статус витамина D имеет серьезные медицинские, социальные и экономические последствия для здоровья человека и требует проведения своевременной диагностики и адекватной коррекции [2]. Для оценки уровня витамина D используется уровень 25OHD (кальцидиола) в сыворотке крови, который отражает суммарное количество витамина D, поступившего в организм человека как с пищевыми продуктами, так и синтезированного в коже под воздействием солнечной инсоляции [3]. Кальцидиол является функциональным индикатором для определения уровня витамина D. В связи с этим оправдан неподдельный интерес исследователей к изучению различных схем коррекции дефицита и недостаточности витамина D как для эффективного лечения, так и для удобства пациента и их долгосрочной приверженности к терапии. В настоящее время в Российской Федерации принято несколько подходов к терапии дефицита и недостаточности витамина D [4], однако до сих пор не определен приоритетный и оптимальный алгоритм лечения. Анализируя данные исследований последних лет, отмечена тенденция по изучению высоких доз витамина D и их влияния не только на костную ткань [5], но и на другие органы и системы [6, 7, 8] организма человека. Дозы, использованные в этих исследованиях, варьировались от 50 000 до 400 000 МЕ, а период наблюдения от 28 дней, до нескольких лет. Так например, Schleck M.L. et al. провели по оценке эффективности терапии высокими дозами витамина D, в котором колекальциферол назначался сначала в дозе насыщения в течение 3 мес (50 000, 100 000 и 200 000 МЕ 1 раз в месяц) с переводом на поддерживающую дозу (25 000, 50 000 и 100 000 МЕ соответственно 1 раз в месяц), что в течение следующих 2 мес (общая доза составила 100 000, 200 000 и 400 000 МЕ) привело к достоверному и быстрому увели-

чению уровня 25OHD [9]. Авторы наблюдали дозозависимое повышение уровня 25OHD в сыворотке крови. При этом они не отметили нежелательных явлений за весь период исследования, а также не зафиксировали случаев токсичности витамина D. В работе Ilahi M. оценена эффективность и безопасность влияния большой пероральной дозы колекальциферола. Согласно результатам, сывороточный кальцидиол быстро повышался после введения колекальциферола. Для контроля безопасности у пациентов производился забор общего кальция исходно и на 1, 3, 5 и 112-е сутки, а также уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был определен в начале и в конце исследования. При этом сывороточный кальцидиол быстро повышался после введения колекальциферола от среднего исходного уровня до концентрации максимума и не превышал уровня, принятого за нормативный интервал [10]. Анализируя вопрос безопасности назначения витамина D Dudenkov D.V. и соавт. отметили, что, несмотря на то, что за время лечения возросло количество лиц с уровнем 25(OH)D выше 50 нг/мл почти в 20 раз, был обнаружен только один случай, сопровождающийся гиперкальциемией, когда уровень витамина D был выше 364 нг/мл [11]. Cannell J.J. и Hollis B.W. в своей статье утверждают, что для возникновения гиперкальциемии необходимо принимать витамин D в дозе, превышающей 10 000 МЕ в сутки, в течение многих месяцев или даже лет [12]. Таким образом, отсутствие единого подхода в лечении недостаточности и дефицита витамина D явилось стимулом для детального изучения вопросов насыщения и регуляции поддерживающих доз при разных режимах его введения. Также необходимо отметить, что к началу проведения исследования в России в качестве медицинских препаратов были доступны только 2 формы колекальциферола: Аквадетрим и Вигантол® в каплях по 500 МЕ в 1 капле, что мало и неудобно для применения препаратов в насыщающих дозах и для лечения в поддерживающих дозах ряда пациентов, нуждающихся в повышенных дозировках

препарата (например при ожирении, остеопорозе, приеме глюкокортикоидов и т.д.), что и послужило актуальностью для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Фортедетрим, капсулы мягкие («МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша) при использовании насыщающих и поддерживающих доз в сравнении с терапией препаратом Вигантол®, раствор для приема внутрь масляный («Мерк КГаА», Германия) у пациентов с дефицитом витамина D.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и объекты. Открытое многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование III фазы. Центры, принявшие участие в данном исследовании, приведены в таблице 1.

В табл. 2 представлены дизайн исследования и его этапы. Исследование проводилось в период с 01.03.2018 по 30.05.2019.

Пациенты, соответствующие всем критериям включения и не соответствующие ни одному из критериев невключения, были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 (по 50 человек)

Исследование проводилось в соответствии с требованиями GCP. Копия протокола предоставлялась на рас-

смотрение в Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований. Исследование было начато после получения одобрения этического комитета и выполнения необходимых процедур в соответствии с требованиями официальных инстанций.

Критерии включения в исследование.

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия ИЛП.
2. Наличие подписанной Формы информированного согласия ИЛП на участие в клиническом исследовании.
3. Дефицит витамина D: концентрация 25ОНD в сыворотке крови <20 нг/мл на момент скрининга.
4. ИМТ 18,5–30 кг/м².
5. Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения. В исследовании могли принять участие: женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: барьерный метод или двойной барьерный метод контрацепции. В исследовании также могли принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 1 года). **или** мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Таблица 1. Центры, принявшие участие в исследовании

Центры — участники исследования

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (гл. исследователь — Л.Я. Рожинская)
 ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им Н.А. Семашко» ФМБА (гл. исследователь — А.А. Багрецова)
 ООО «Центр «Диабет»» (гл. исследователь — А.Ф. Вербовой)
 ООО «Аврора» (гл. исследователь — Н.Г. Кондратьева)
 ООО «Медицинский диагностический центр» (гл. исследователь — О.А. Василевская)
 ООО «Научно-исследовательский центр Экобезопасность» (гл. исследователь — В.Б. Василюк)
 ЗАО «Наследники» (гл. исследователь — М.В. Манько)
 НУЗ «Дорожная клиническая больница открытого акционерного общества «РЖД» (гл. исследователь — В.Б. Шуньков)

Табл. 2. Дизайн исследования и его этапы

Группы	I этап (8 нед)	Достигнута нормализация 25ОНD? Да/нет	
		2 этап, 12 нед	
1. Фортедетрим	50 000 МЕ 1 раз в неделю (5 капсул по 10 000 МЕ)	ДА	Поддерживающая доза 10 000 МЕ (1 капсула 1 раз в неделю)
		НЕТ	50 000 МЕ 1 раз в неделю (5 капсул по 10 000 МЕ) до нормализации уровня витамина D (минимум 4 нед), далее поддерживающая доза 10 000 МЕ (1 капсула 1 раз в неделю) до 12 нед включительно
2. Фортедетрим	8000 МЕ ежедневно (2 капсулы по 4000 МЕ)	ДА	Поддерживающая доза 14 000 МЕ (1 капсула по 2000 МЕ 1 раз в день ежедневно)
		НЕТ	8000 МЕ ежедневно (2 капсулы по 4000 МЕ) до нормализации уровня витамина D (минимум 4 нед), далее поддерживающая доза по 14 000 МЕ (1 капсула по 2000 МЕ 1 раз в день ежедневно)
3. Вигантол®	1000 МЕ ежедневно (по 2 капли)	ДА	2 капли (1000 МЕ ежедневно) до 12 нед включительно
		НЕТ	2 капли (1000 МЕ ежедневно) до 12 нед включительно

Критерии не включения.

В исследование не включались пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев.

1. Повышенная чувствительность к компонентам исследуемых препаратов/препарата сравнения.
2. Гиперкальциемия на момент скрининга.
3. Длительная (более 2 мес) иммобилизация в период участия пациента в исследовании.
4. Тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний (III–IV степень по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA)), в том числе нестабильная прогрессирующая стенокардия IV ФК, неконтролируемая артериальная гипертензия.
5. Хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) на момент скрининга.
6. Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией (например, Болезнь Педжета, нефрокальциноз, нефроуролитиаз, псевдогипопаратиреоз, саркоидоз), на момент скрининга.
7. Клинические признаки синдрома мальабсорбции на момент скрининга (например, диарея, боли в животе, астеновегетативный синдром и т.д.).
8. Глютеновая болезнь в анамнезе.
9. Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).
10. Муковисцидоз.
11. Прием любых препаратов или пищевых добавок, содержащих витамин D, в течение 2 мес до скрининга.
12. Применение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) женскими половыми гормонами в течение 3 мес до скрининга.
13. Прием системных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 3 мес до скрининга (допускался однократный прием).
14. Прием в анамнезе более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких спиртных напитков) или анамнестические сведения/данные об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами.
15. Ожидаемое или планируемое увеличение экспозиции солнечными лучами (например, планируемая поездка в «солнечные страны» или на море, пляжный отдых) или нежелание отказаться от длительного нахождения на солнце в период участия в исследовании.
16. Сдача или потеря крови объемом более 300 мл (включая плазмаферез) или переливание любых компонентов крови в течение 3 мес до скрининга.
17. Планируемое в ближайшие 6 мес или перенесенное за последние 3 мес до скрининга обширное хирургическое вмешательство (связанное с риском для жизни пациента).
18. Синдром печеночной недостаточности, подтвержденный данными объективного осмотра и данными клинико-лабораторных исследований (активность аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы $\geq 1,5 \times$ верхнюю границу нормы (ВГН), концентрация общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН) на момент скрининга.
19. Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании).

20. Острые воспалительные заболевания или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения на момент скрининга.
21. Беременность или период грудного вскармливания.
22. Неспособность пациента, по мнению врача-исследователя, выполнить условия данного протокола.
23. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес до скрининга.
24. Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

Запрещенная терапия/процедуры.

- Рифампицин.
- Изониазид.
- Витамин А.
- Барбитураты (например, фенобарбитал).
- Тиазидные диуретики (например, гидрохлоротиазид и др.).
- Системные ГКС (например, беклометазон, дексаметазон, будесонид, преднизолон).
- Противосудорожные препараты (например, фенитоин, примидон).
- Антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, галоперидол, арипипразол, кветиапин, рисперидон).
- Препараты, изменяющие (снижающие) абсорбцию жира в желудочно-кишечном тракте (например, колестипол, орлистат, колестирамин).
- Осмотические (например, лактулоза, макрогол) и солевые (например, натрия пикосульфат, магния сульфат) слабительные средства, а также касторовое, оливковое, миндальное, вазелиновое и другие масла, применяемые с целью достижения слабительного эффекта.
- Препараты, которые ингибируют (например, кетоконазол, амиодарон) или индуцируют (например, карбамазепин, омепразол) активность ферментов системы CYP450 (в течение I этапа исследования).
- Гиполипидемическое средство — ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб).
- Посещение солярия.
- Применение пищевых добавок или препаратов кальция, содержащих >500 мг кальция/день.
- Любые препараты или пищевые добавки, содержащие витамин D, кроме исследуемых препаратов/препарата сравнения.
- Бисфосфонаты.
- Препараты, влияющие на концентрацию ПТГ (терипаратид, цинакальцет).

Критерии оценки эффективности.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим точкам.

Первичная конечная точка эффективности. Величина изменения концентрации 25OHD в крови пациентов к Визиту 3 относительно Визита 1.

Вторичные конечные точки эффективности.

Динамика концентрации 25OHD с 1 по 3 визиты (Этап I).

Динамика концентрации 25OHD с 4 по 6 визиты (Этап II).

Количество пациентов (в %), у которых отмечается повышение концентрации 25OHD ≥ 20 нг/мл в крови к Визитам 2, 3.

Количество пациентов (в %), у которых отмечается повышение концентрации 25ОНД ≥ 30 нг/мл к Визитам 2, 3, 4, 5, 6.

Конечные точки безопасности:

общее количество нежелательных явлений (НЯ), стра-тифицированных по тяжести и частоте;

частота НЯ, связанных с применением исследуемых препаратов/препарата сравнения;

частота серьезных НЯ (СНЯ), связанных с применением исследуемых препарата сравнения;

доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ;

доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Нежелательным явлением (НЯ) считалось любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, у которого применялся лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением

Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Степень выраженности НЯ определялась следующим образом:

Легкая: не препятствует стандартной активности.

Умеренная: препятствует стандартной активности.

Тяжелая: пациент не способен к стандартной активности.

Тяжелое нежелательное явление необязательно было «серьезным» по природе, «серьезное» нежелательное явление не обязательно было «тяжелым» по определению.

Угроза жизни и здоровью.

Смерть.

Методы исследования.

Сбор анамнеза, информации о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, о предшествующей терапии, измерение роста и массы тела, регистрация сопутствующей терапии.

Оценка основных жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, $t^{\circ}\text{C}$). Физикальное обследование.

ЭКГ (на Визите 0 ЭКГ проводилась для пациентов старше 40 лет или у пациентов с установленной ранее патологией сердечно-сосудистой системы).

Клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, базофилы, лимфоциты), тромбоциты, СОЭ).

Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий белок, креатинин, мочевина, общий билирубин, глюкоза, кальций общий). Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ПТГ. На Визитах 0, 3 и 6 дополнительно определялись фосфаты). Все вышеперечисленные анализы и анализы мочи проводились в лабораториях Центров, участвующих в исследовании.

Определение 25ОНД осуществлялось в центральной лаборатории ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора методом иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате Diasorin.

После получения результатов анализа крови на 25ОНД осуществлялся телефонный звонок пациенту с целью коррекции режима терапии. Для пациентов группы 2, не достигших нормализации концентрации витамина D на Этапе I и продолжающих прием высоких доз исследуемого препарата, выдавался препарат в двух дозировках. После получения результатов анализа крови на 25ОНД врач-исследователь информировал пациента о необходимости изменения/сохранения прежнего режима терапии.

Общий анализ мочи (рН, относительная плотность/удельный вес, белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты; на Визитах 0, 3 и 6 дополнительно проводилось определение кальция). Тест на беременность проводился для женщин, способных к деторождению.

Расчет размера выборки.

Основная гипотеза исследования состояла в доказательстве превосходства эффективности терапии препаратом Фортедетрим (в двух режимах применения) над терапией препаратом Вигантол®. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D достаточным считается уровень 25ОНД более 30 нг/мл [4].

Расчет выборки в PASS11 при выборе границы превосходства в 3,197 нг/мл, ожидаемой разницы в 6,72 нг/мл, величины $SD=5,9$ нг/мл, одностороннего уровня значимости 0,025 и мощности 80% показал необходимость включения не менее 46 пациентов в каждую группу. Всего с учетом выбывания в настоящее исследование было включено 150 пациентов с дефицитом витамина D, по 50 в каждую из 3 групп.

Статистические методы.

Демографические данные (возраст, пол), данные исходного состояния были представлены в зависимости от типа переменной при помощи среднего значения, стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума или в виде частот и процентного отношения.

Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде было проведено тестирование отсутствия различий между группами при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна–Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия χ^2 (для качественных признаков). В случае нахождения статистически значимых различий между группами была произведена оценка величины различий между группами исследования при помощи доверительных интервалов.

Анализ эффективности был произведен для популяции пациентов, завершивших I и II этапы исследования. Первичный анализ эффективности был основан на выборках пациентов, завершивших I этап исследования в соответствии с протоколом (PP). Анализ эффективности терапии на II этапе исследования был проведен на основании данных всех включенных в исследование пациентов (ITT). После завершения II этапа дополнительно был проведен совокупный анализ данных всех включенных в исследование пациентов (по популяциям ITT и PP). Для тестирования нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами по основному

показателю эффективности использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. В том случае, если необходимые исходные допущения о характере распределения данного показателя не были выполнены, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Все показатели эффективности сравнивались между группами исследования. Для оценки превосходства эффективности исследуемого препарата был использован подход, основанный на построении 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы между величиной изменения основного критерия эффективности в группах (т.е. исследуемый препарат Аквадетрим Форте в дозовом режиме 50 000 МЕ 1 раз в неделю минус препарат Вигантол® по 2 капли 1000 МЕ в день и исследуемый препарат Аквадетрим Форте в дозовом режиме 8 000 МЕ ежедневно минус препарат Вигантол® по 2 капли 1000 МЕ в день).

Доказательством гипотезы превосходства являлось установление между группами статистически значимой разницы по величине прироста концентрации 25OHD в крови пациентов к Визиту 3. То есть величины $SM \geq 3,197$ нг/мл, соответствующей клинически значимой разнице между группами пациентов с дефицитом витамина D. Сравнение групп по критериям оценки эффективности по окончании терапии проводилось для непрерывных показателей — с помощью дисперсионного анализа ANOVA (при условии нормального распределения и равенстве дисперсий) или соответствующего непараметрического аналога (ранговый критерий Крускала–Уоллиса для оценки разностей между медианами с поправкой Бонферрони для множественных сравнений). При установлении значимых различий проводилось попарное сравнение групп с применением t-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака). Оценка частотных показателей эффективности с помощью критерия χ^2 (для частотных показателей).

Анализ безопасности был проведен на популяции безопасности. Критериями безопасности являлись: общее количество НЯ, стратифицированных по тяжести и частоте, частота нежелательных реакций, частота СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата/препарата сравнения, доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ, доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Было рассчитано общее количество НЯ/СНЯ, количество пациентов с НЯ/СНЯ (процент от общего числа пациентов, включенных в популяцию анализа безопасности). Была проанализирована тяжесть НЯ и связь с приемом препарата исследуемой терапии (по мнению врача). Отдельно представлена информация о частоте НЯ/СНЯ, расце-

ненных исследователем как связанных с применением препаратов. Изменение лабораторных показателей, выходящее за границы нормальных значений, и их нормализация представлены в виде частотных таблиц для всех клинических показателей. Для всех показателей безопасности проводились межгрупповые сравнения. Для сравнения частоты возникновения НЯ в группах наблюдения применялся критерий χ^2 , дисперсионный анализ ANOVA (при условии нормального распределения и равенстве дисперсий) или соответствующий непараметрический аналог (ранговый критерий Крускала–Уоллиса для оценки разностей между медианами с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).

Связь НЯ с исследуемым препаратом оценивалась следующим образом: нет связи, сомнительная, возможная, вероятная, определенная.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 150 пациентов. В таблице 3 представлены демографические и антропометрические данные по группам пациентов.

Значимых различий в возрасте, массе тела, росте, ИМТ и в распределении по полу между группами не выявлено.

У 96 пациентов (64%), включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболевания, среди которых наиболее распространенными оказались гипертоническая болезнь — 12,6% (24/191) и остеохондроз позвоночника — 11% (21/191). Все хронические заболевания находились вне стадии обострения.

Все отклонения лабораторных показателей от нормальных значений на этапе скрининга у пациентов были расценены врачами-исследователями как клинически не значимые.

Оценка эффективности по первичной конечной точке

В соответствии с протоколом исследования необходимо было оценить величину изменения концентрации 25OHD в крови пациентов к Визиту 3 относительно Визита 1.

При оценке уровня 25OHD в крови пациентов групп Т, R и X к Визиту 3 относительно Визита 1 в группе Т среднее значение величины изменения концентрации 25OHD в крови составило $31,35 \pm 13,68$ нг/мл, у пациентов группы R — $29,59 \pm 12,22$ нг/мл, у пациентов группы X — $13,87 \pm 7,49$ нг/мл (рис. 1).

Согласно протоколу, доказательством гипотезы превосходства является установление между группами статистически значимой разницы по величине прироста

Таблица 3. Демографические и антропометрические показатели исследуемых лиц по группам лечения

Группы/показатели	1 группа (Т) M±SD	2 группа (R) M±SD	3 группа (X) M±SD
Соотношение м/ж	3/47	6/44	5/45
Возраст, годы	42,04±15,38	43,06±16,15	43,68±14,41
Рост, см	166,47±6,79	166,18±6,58	166,18±6,58
Вес, кг	69,13±10,62	69,82±9,86	69,82±9,86
ИМТ, кг/м ²	24,91±3,3	25,29±3,32	25,29±3,32

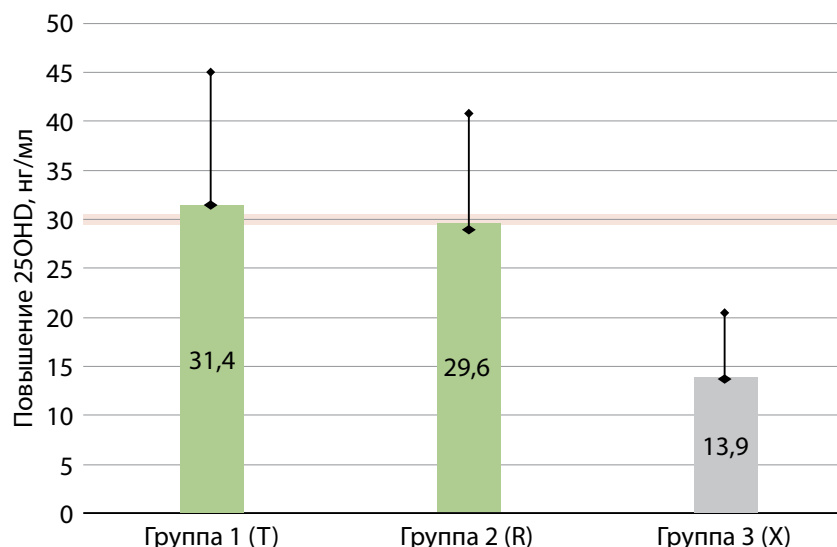


Рис. 1. Изменение концентрации 25ОНД за 2 мес лечения дефицита витамина D по группам терапии.

концентрации 25ОНД в крови пациентов к Визиту 3. То есть установление величины $SM \geq 3,197$ нг/мл, соответствующей клинически значимой разнице между группами пациентов с дефицитом витамина D.

Различия между величиной изменения основного критерия эффективности в группах составили:

1) между группой Фортедетрим в дозовом режиме 50 000 МЕ 1 раз в неделю и группой Вигантол® по 2 капли 1000 МЕ в день разница по величине прироста концентрации 25ОНД в крови пациентов к Визиту 3 составила 17,48 нг/мл и 95% ДИ (13,07 ÷ 21,89);

2) между группой Фортедетрим в дозовом режиме 8000 МЕ ежедневно и группой Вигантол® по 2 капли 1000 МЕ в день разница по величине прироста концентрации 25ОНД в крови пациентов к Визиту 3 составила 15,72 нг/мл и 95% ДИ (11,68 ÷ 19,76). Таким образом, нижняя граница 95% ДИ для разницы по величине прироста концентрации 25ОНД в крови пациентов к Визиту 3 в обоих случаях превысила установленную протоколом границу превосходства ($SM \geq 3,197$ нг/мл), соответствующую клинически значимой разнице между группами пациентов с дефицитом витамина D, следовательно, гипотезу о превосходстве терапии препаратом Фортедетрим в обоих дозовых режимах (50 000 и 56000 МЕ в неделю) над терапией препаратом Вигантол® (7000 МЕ в неделю) можно считать доказанной.

Оценка эффективности по вторичным конечным точкам

Динамика концентрации 25ОНД с 1 по 3 визиты (Этап I)

В соответствии с протоколом исследования необходимо было определить динамику концентрации 25ОНД с 1 по 3 визиты (Этап I).

У пациентов группы Т среднее значение концентрации 25ОНД на Визите 0 составило $13,4 \pm 3,4$ нг/мл, на Визите 1 — $15,5 \pm 6,2$ нг/мл, на Визите 2 — $37,2 \pm 11$ нг/мл, на Визите 3 — $46,9 \pm 13,3$ нг/мл. У пациентов группы R среднее значение концентрации 25ОНД на Визите 0 составило $14,3 \pm 2,9$ нг/мл, на Визите 1 — $15,6 \pm 5,6$ нг/мл, на Визите 2 — $36,2 \pm 9,7$ нг/мл, на Визите 3 — $45,2 \pm 12,7$ нг/мл. У пациентов группы X среднее значение концентрации 25ОНД на Визите 0 составило $14,5 \pm 3,5$ нг/мл, на Визите 1 — $14,9 \pm 3,6$ нг/мл, на Визите 2 — $23,3 \pm 5,9$ нг/мл, на Визите 3 — $28,6 \pm 8,2$ нг/мл (см. рис. 2 и 3)

В результате сравнительного анализа средних значений концентраций 25ОНД у пациентов групп Т, R и X с 1 по 3 Визиты (Этап I) были выявлены значимые различия между группами Т и X и между группами R и X на Визитах 2 и 3 ($p < 0,0001$) для всех различий.

На рисунке 4 представлены доли пациентов в каждой группе, которые достигли к визитам 2 и 3 повышения концентрации 25ОНД более 20 нг/мл (справа) и более 30 нг/мл (слева). Как видно из рис. 4, практически все пациенты 1 и 2 групп (98%) к визиту 3 достигли концентрации более 20 нг/мл и у 90% группы сравнения и значимых различий к визиту 3 не наблюдалось. Что касается уровня 25ОНД более 30 нг/мл, то к визиту 3 в группах 1 и 2 этого уровня достигли соответственно 90 и 88% пациентов, а в группе сравнения — только 42%. Различия между группами 1 и 3 и между группами 2 и 3 были статистически значимы.

В таблице 4 суммированы итоги лечения к визитам 4 и 6. К 4 визиту в группах лечения были достигнуты средние уровни витамина D 43–45 нг/мл, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 29,94 нг/мл. К 6 визиту содержание витамина D в крови у участников 1 и 2 групп было соответственно 39–35 нг/мл против

Таблица 4. Итоги 2 этапа по достижению концентрации 25ОНД более 30 нг/мл

Группы	4 визит		6 визит	
	Уровень витамина D	Доля в % >30 нг/мл	Уровень витамина D	Доля в % >30 нг/мл
Группа 1 (Т)	$44,95 \pm 11,8$	96	$38,93 \pm 12,4$	68
Группа 2 (R)	$43,11 \pm 8,8$	94	$35,01 \pm 7,92$	48
Группа 3 (X)	$29,94 \pm 8,09$	48	$27,35 \pm 8,03$	36

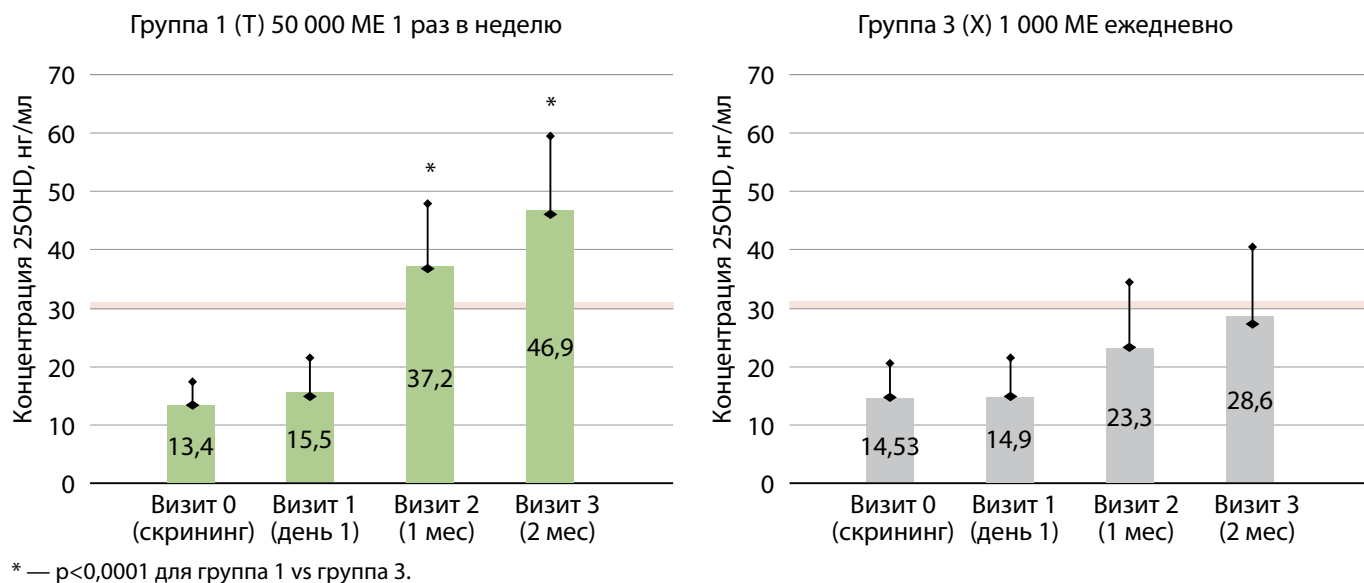


Рис. 2. Динамика содержания 25OHD в крови по визитам в 1 группе (Т) в сравнении с группой 3 (Х).

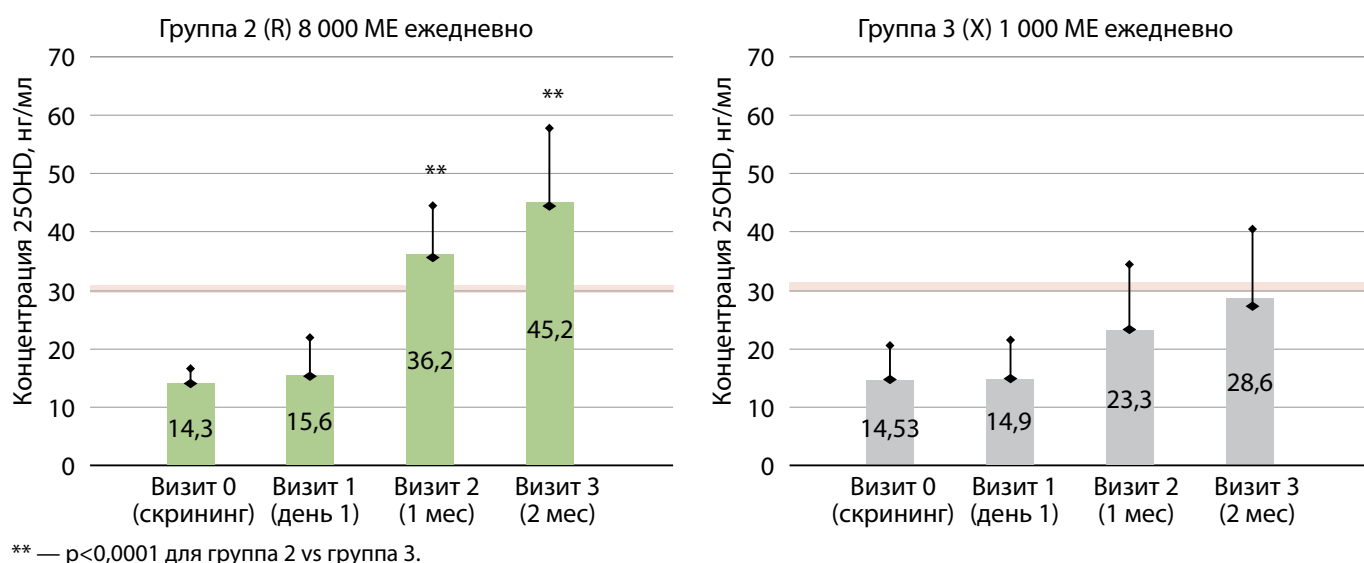


Рис. 3. Динамика содержания 25OHD в крови по визитам в 2 группе (R) в сравнении с группой 3 (Х).

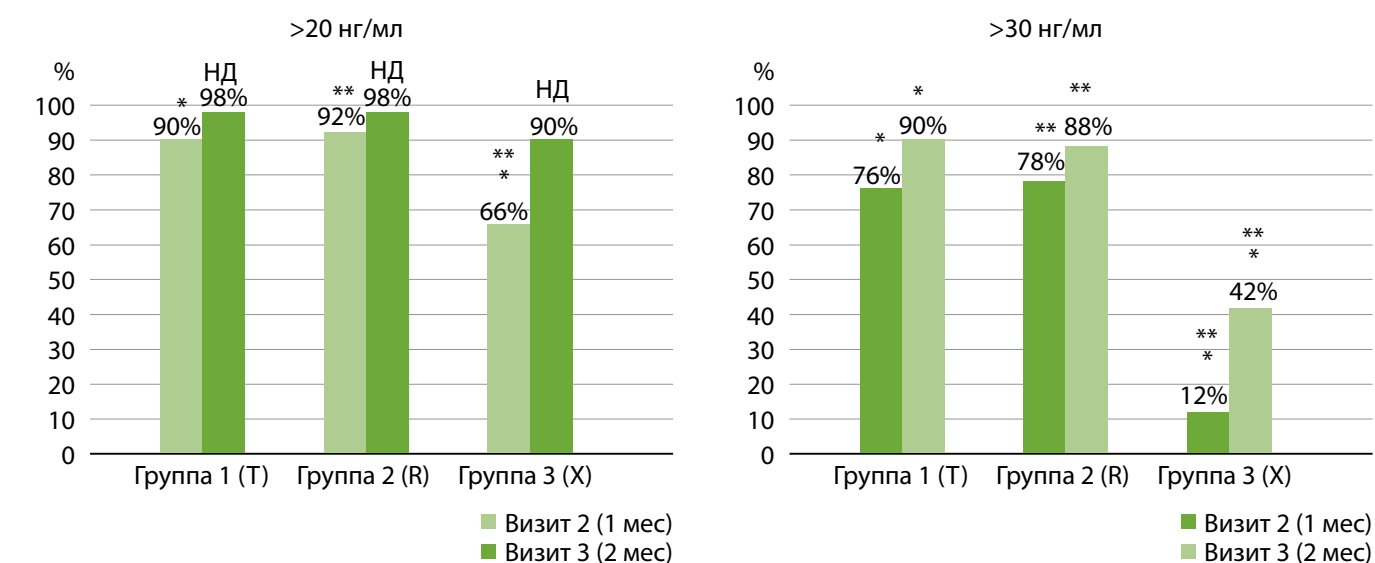


Рис. 4. Доли пациентов в %, которые достигли к 3 визиту концентраций витамина D более 20 и 30 нг/мл.

27,35 нг/мл в группе сравнения. В таблице 4 представлены доли пациентов в каждой группе, достигших уровня 25OHD более 30 нг/мл.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Оценку безопасности проводили для всех 150 пациентов, включенных в исследование, на статистическом анализе конечных точек безопасности.

Доля пациентов с зарегистрированными случаями НЯ в течение всего периода исследования составила 28,00% (42/150). Всего у 42 пациентов отмечалось 83 НЯ. В течение исследования у пациентов всей популяции отмечалось 92,77% (77/83) НЯ легкой степени выраженности и 7,23% (6/83) НЯ умеренной степени выраженности. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом/препаратом сравнения отсутствовала в 66,27% (55/83) случаях, была расценена как сомнительная в 20,48% (17/83) случаях, как возможная — в 8,43% (7/83) случаях, как вероятная — в 4,82% (4/83) случаях. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что к завершению исследования «выздоровление без последствий» отмечалось в 95,18% (79/83) случаях, состояние без изменений отмечалось в 4,82% (4/83) случаях.

Доля пациентов группы Т (1) с зарегистрированными случаями НЯ в течение всего периода исследования составила 30,00% (15/50). Всего у 15 пациентов этой группы отмечалось 26 НЯ. В течение исследования у пациентов группы Т отмечалось 96,15% (25/26) НЯ легкой степени выраженности и 3,85% (1/26) НЯ умеренной степени выраженности. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь НЯ с терапией исследуемым препаратом у пациентов группы Т отсутствовала в 80,77% (21/26) случаях, расценивалась как сомнительная в 19,23% (5/26) случаях. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов группы Т показал, что к завершению исследования «выздоровление без последствий» отмечалось в 100,00% (26/26) случаях.

Доля пациентов группы R(2) с зарегистрированными случаями НЯ в течение всего периода исследования составила 22,00% (11/50). Всего у 11 пациентов группы R отмечалось 24 НЯ. В течение исследования у пациентов группы R отмечалось 91,67% (22/24) НЯ легкой степени выраженности и 8,33% (2/24) НЯ умеренной

степени выраженности. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь НЯ с терапией исследуемым препаратом у пациентов группы R отсутствовала в 62,50% (15/24) случаях, была расценена как сомнительная в 16,67% (4/24) случаев, как возможная — в 4,17% (1/24) случаев, как вероятная — в 16,67% (4/24) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов группы R показал, что к завершению исследования «выздоровление без последствий» отмечалось в 91,67% (22/24) случаях, состояние без изменений отмечалось в 8,33% (2/24) случаях.

Доля пациентов группы Х с зарегистрированными случаями НЯ в течение всего периода исследования составила 32,00% (16/50). Всего у 16 пациентов группы Х отмечалось 33 НЯ. В течение исследования у пациентов группы Х отмечалось 90,91% (30/33) НЯ легкой степени выраженности и 9,09% (3/33) НЯ умеренной степени выраженности. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь НЯ с терапией исследуемым препаратом у пациентов группы Х отсутствовала в 57,58% (19/33) случаях, была расценена как сомнительная в 24,24% (8/33) случаев, как возможная — в 18,18% (6/33) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов группы Х показал, что к завершению исследования «выздоровление без последствий» отмечалось в 93,94% (31/33) случаях, состояние без изменений отмечалось в 6,06% (2/33) случаях.

В ходе исследования летальных случаев, прочих СНЯ и других значимых НЯ зарегистрировано не было.

В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию не было выявлено межгрупповых различий. В результате сравнительного анализа НЯ по степени выраженности НЯ, связи с исследуемым препаратом/препаратом сравнения и по исходу НЯ у пациентов в группах Т, R и Х с зарегистрированными НЯ не было выявлено межгрупповых различий.

Как видно из таблицы 5, в процессе лечения дефицита витамина D препаратами колекальциферола в разных дозировках значимых изменений ПТГ, креатинина, кальция крови и мочи, фосфатов не обнаружено. Также случаев гиперкальциемии и гиперкальциурии ни в одной из групп не выявлено.

Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки витальных функций, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. Выявленные отклонения от нормальных значений лабораторных

Таблица 5. Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и креатинина исходно и 6 визиту

Показатели/ группы	Группа 1 (Т)		Группа 2 (R)		Группа 3 (X)	
	Визит 0	Визит 6	Визит 0	Визит 6	Визит 0	Визит 6
Паратгормон (15–65 пг/мл)	35,17	30,74	35,29	27,6	36,56	29,6
Кальций общий в крови (2,15–2,55 ммоль/л)	2,32	2,38	2,34	2,39	2,34	2,36
Кальций в моче (2,5–7,5 ммоль/сут)	3,84	4,31	2,68	3,79	3,08	2,84
Фосфор (0,81–1,45 ммоль/л)	1,17	1,22	1,15	1,22	1,18	1,29
Креатинин (55–88 мкмоль/л)	73,2	72,23	76,1	73,17	72,8	71,5

показателей были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов. Он естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые лучи солнечного света попадают на кожу. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок (эргокальциферол — витамин D₂), а также образующийся в коже (колекальциферол — витамин D₃) при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона в организме должны пройти два процесса гидроксилирования [1]. 1 этап — гидроксилирование в печени при помощи 25-гидроксилазы с образованием транспортной формы 25OHD — кальцидиола; 2 этап — гидроксилирование преимущественно в почках с помощью 1 α -гидроксилазы с образованием 1,25(OH)₂D — активного метаболита, непосредственно связывающегося в рецептором витамина D и оказывающим свое многообразное действие на различные органы и ткани [2].

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемической тетании. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования, т.е. работы остеобластов и остеокластов. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеопении у взрослых. Вместе с кальцием витамин D также применяется для профилактики и в составе комплексного лечения остеопороза [3, 5]

Согласно мнению ряда исследователей, функции витамина D не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление [13]. Экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе, регулируется витамином D. Многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1 α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать его высокие внутриклеточные концентрации для своих собственных целей функционирования без увеличения его концентрации в общем кровотоке [14].

Ввиду широкого распространения недостаточности и дефицита витамина D как во всем мире [15], так и в России [16] имеется настоятельная необходимость в наличии широкого спектра медицинских препаратов витамина D (колекальциферола) в разных дозировках и лекарственных формах для адекватного применения в насыщающих и поддерживающих дозах для лечения дефицита витамина D.

На сегодняшний день препарат Аквдетрим, капли для приема внутрь (в 1 капле 500 МЕ колекальциферола) зарегистрирован на территории РФ и широко применяется в профилактике и лечении дефицита витамина D,

так же как и Вигантол® капли для приема внутрь (в 1 капле 500 МЕ колекальциферола). Но эти препараты более удобны для профилактики дефицита витамина D у взрослых и рахита у детей, но не для применения в насыщающих и поддерживающих дозах для лечения.

Компанией «МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша с целью регистрации препаратов Фортедетрим капсулы мягкие 4 000 и 10 000 МЕ («МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша) на территории РФ в соответствии с Федеральным законом №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» было проведено данное клиническое исследование: «Открытое многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Фортедетрим, капсулы мягкие («МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша) при использовании насыщающих и поддерживающих доз в сравнении с терапией препаратом Вигантол®, раствор для приема внутрь масляный («Мерк КГаА», Германия) у пациентов с дефицитом витамина D» Способ применения, режим дозирования и длительность терапии исследуемым препаратом были выбраны в соответствии с клиническими рекомендациями [17], доступной научной информацией, а также с учетом результатов клинических исследований [18–24]. Способ применения, режим дозирования и длительность терапии препаратом сравнения были выбраны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Вигантол®.

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [4] при дефиците витамина D применяется методика насыщающих и поддерживающих доз с возможной разной кратностью приема (табл. 6), что было использовано в нашем исследовании.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Фортедетрим, капсулы мягкие («МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша) при использовании насыщающих и поддерживающих доз в сравнении с терапией препаратом Вигантол®, раствор для приема внутрь масляный («Мерк КГаА», Германия) у пациентов с дефицитом витамина D.

Таким образом для насыщающих доз групп 1(T) и 2(R) использовали капсулы Фортедетрим соответственно 50 000 МЕ 1 раз в неделю (5 капсул по 10 000 МЕ) и 56 000 МЕ–8000 МЕ ежедневно (2 капсулы по 4000 МЕ), а в группе сравнения 3(X) — Вигантол® по 1000 МЕ ежедневно (2 капли); для поддерживающих доз (2 этап исследования) для группы 1 применяли Фортедетрим 10 000 МЕ 1 раз в неделю, а для группы 2 по 2000 МЕ ежедневно (14000 МЕ в неделю); в группе сравнения продолжали прием Вигантола® 1000 МЕ ежедневно.

Как видно из результатов исследования в группах 1 и 2 на всех визитах и этапах исследования как концентрация 25OHD, так и величина его изменения, и доля пациентов, достигших уровня 25OHD в крови более 30 нг/мл, были достоверно выше на 3–6 визитах, чем в группе сравнения, что подтверждает выполнение первичной и вторичных точек эффективности. Тем не менее необходимо отметить, что и длительный прием колекальциферола в дозе 1000 МЕ ежедневно к 20 неделям (6 визиту) позволил достичь уровня 30 нг/мл у 36% участников, но это значительно меньше, чем 1 и 2 группах с применением высокодозных препаратов.

Таблица 6. Схемы лечения дефицита витамина D

Доза колекальциферола		Примеры схем лечения*
Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25OHD <20 нг/мл) – насыщающие дозы		
1	50 000 ME еженедельно в течение 8 нед внутрь	Аквадетрим или Вигантол®: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 ME ежемесячно в течение 2 мес внутрь	Вигантол®: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц — 2 мес
3	150 000 ME ежемесячно в течение 3 мес внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц — 3 мес
4	7000 ME в день — 8 нед внутрь	Аквадетрим или Вигантол®: 14 капель в день — 8 нед
Поддержание уровней витамина D >30 нг/мл – поддерживающие дозы		
1	1000–2000 ME ежедневно внутрь	2–4 капли в сутки
2	6000–14 000 ME однократно в неделю внутрь	Аквадетрим/Вигантол® 15–30 капель однократно в неделю

Что касается безопасности лечения дефицита витамина D колекальциферолом (Фортедетримом) в максимальных дозах 8000 ME ежедневно или 50 000 ME однократно 1 раз в неделю, то различий в количестве НЯ, их степени, связи с приемом препаратов между группами лечения и группой сравнения не выявлено, что соответствует данным литературы о безопасности применения колекальциферола до 10 000 ME ежедневно [12]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате оценки данных по результатам I и II этапов проведенного клинического исследования Фортедетрима в сравнении с Вигантолом® была доказана гипотеза о превосходстве высокодозного препарата Фортедетрим (капсулы по 4000 и 10000 ME) над препаратом Вигантол® (капли 1000 ME ежедневно), с эквивалентной безопасностью лечения. Тем не менее необходим индивидуальный подход к восполнению дефицита витамина D, так как не все пациенты в примененных режимах насыщения достигли целевых значений 25OHD в крови, с учетом комплаентности, степени ожирения, нарушений всасываемости Ca и витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом и лекарственном обеспечении «МЕДАНА ФАРМА» АО, Польша.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Л.Я. Рожинская — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Е.А. Пигарова — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; А.А. Багрецова — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; А.Ф. Вербовой — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Н.Г. Кондратьева — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; О.А. Василевская — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; В.Б. Василюк — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; М.В. Манько — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; В.Б. Шуньков — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Т.А. Гребенникова — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(3):266-281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- Scragg R, Waayer D, Stewart AW, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2016;164:318-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.010>.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: <https://doi.org/10.17226/13050>

4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2016 – Т. 62. – №4. – С. 60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
5. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. 2007. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK74011/>
6. Scragg R, Waayer D, Stewart AW, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;164:318-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.010>.
7. Scragg R, Khaw K-T, Toop L, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk. *JAMA Oncology*. 2018;4(11):e182178. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>.
8. Soe HHK, Abas ABL, Than NN, et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858.pub2>.
9. Schleck M-L, Souberbielle J-C, Jandrain B, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2015;7(7):5413-5422. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7075227>.
10. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(3):688-691. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.688>.
11. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, et al. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. *Mayo Clin. Proc.* 2015;90(5):577-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.012>.
12. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 2008;13(1):6-20.
13. Quack Lötscher KC, l'Allemand D, Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P. Vitamin-D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Bern, Switzerland: Federal Office of Public Health, 2012
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>.
16. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в российской федерации // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;21(3):15-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>
17. Пигарова Е.А. Основные положения клинических рекомендаций Российской Ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18. – №2. – С. 29-32. [Pigarova E.A. Summary of clinical guidelines of the Russian association of endocrinologists vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(2):29-32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015229-32>
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. *JAMA*. 2005;293(18):2257. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>.
19. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011;34(5):1133-1138. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2167>.
20. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225-236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.013>.
21. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur. Heart J.* 2010;31(18):2253-2261. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq246>.
22. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM*. 2007;100(4):185-192. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm005>.
23. Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S, et al. Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial. *Menopause*. 2014;21(8):823-833. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000188>.
24. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009;19(7):468-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.03.021>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: Irozhinskaya@gmail.com; eLibrary SPIN: 5691-7775

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: k.pigarova@gmail.com

Багрецова Анастасия Александровна [Anastasia A. Bagretsova, MD]

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор [Andrey F. Verbovoy, MD, PhD, professor]; eLibrary SPIN: 2923-6745

Кондратьева Наталья Григорьевна [Natalia G. Kondratyeva, MD]

Василевская Ольга Альбертовна [Olga A. Vasilevskaya, MD]

Васильюк Василий Богданович, д.м.н., профессор [Vasily B. Vasilyuk, MD, PhD, professor]; eLibrary SPIN: 1459-5548

Манько Мария Владимировна, к.м.н. [Maria V. Manko, MD]

Шуныков Виктор Борисович, к.м.н. [Victor B. Shunkov, MD, PhD]

Гребенникова Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Grebennikova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; e-mail: grebennikova@hotmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 20.12.2020. Одобрена к публикации: 11.01.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Багрецова А.А., Вербовой А.Ф., Кондратьева Н.Г., Василевская О.А., Василюк В.Б., Манько М.В., Шуньков В.Б., Гребенникова Т.А. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 4-16. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12697>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LY, Pigarova EA, Bagretsova AA, Verbovoy AF, Kondratyeva NG, Vasilevskaya OA, Vasilyuk VB, Manko MV, Shunkov VB, Grebennikova TA. High-doses of cholecalciferol for vitamin D deficiency treatment: results of an open-label, multicenter, comparative, randomized trial. *Osteoporosis and bone diseases*. 2020;23(3):4-16. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12697>

АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА)



© Е.А. Вильмс^{1*}, Е.В. Добровольская², М.С. Турчанинова¹, Е.А. Быкова²

¹ФГБОУ ВО «Омский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

²БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр», Омск, Россия

Обоснование. Неприверженность лечению, особенно при хронических заболеваниях, является значимой проблемой, с которой сталкивается клиническая медицина. Несоблюдение рекомендаций по лечению часто отмечается при лечении остеопороза, что снижает эффективность противоостеопоротических препаратов и комплекса мер профилактики возникновения остеопоротических переломов.

Цель. Оценка приверженности пациентов Центра профилактики и лечения остеопороза (БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр» (БУЗОО КДЦ)) лечению антиостеопоротическими препаратами патогенетического действия.

Материалы и методы. В настоящем сплошном наблюдательном исследовании проанализирована приверженность длительной антиостеопоротической терапии пациентов, наблюдающихся в Центре профилактики и лечения остеопороза БУЗОО КДЦ, причины прекращения лечения, предпочтения врачей в назначении антиостеопоротической терапии, причины смены антиостеопоротического препарата. Период исследования с июля по декабрь 2019 г.

Результаты. За анализируемый период в Центр профилактики и лечения остеопороза обратились 625 пациентов. Предпочтения врачей при назначении антиостеопоротической терапии претерпели изменения: увеличилась доля назначений золедроновой кислоты, деносумаба, большей частью за счет сокращения назначений стронция ранелата, а также ризендроновой кислоты, терипаратида, перестал назначаться кальцитонин.

Среди получивших терапевтическое назначение 370 пациентов (с уже известным исходом терапевтического назначения) 40,0±2,5% оказались некомплаентными. В том числе: не начали прием препарата 9,7±1,5%, прервали курс досрочно — 28,7±2,4%. Прекращение курса терапии в 57,7% случаев происходило самовольно, еще в 42,3% — было связано с побочными эффектами. Начинали и продолжали в дальнейшем терапию изначально назначенным препаратом пациенты в 53,8% случаях.

Препараты с парентеральным введением и с меньшей кратностью введения демонстрируют большую приверженность, нежели те, которые принимаются перорально.

Максимальная приверженность отмечена у пациентов 51–60 лет, с увеличением возраста эти показатели снижались, в то же время пациенты до 50 лет отличались крайне низкой приверженностью. Приверженность также снижалась при увеличении длительности болезни (соответственно и лечения). Наличие перелома в анамнезе несколько повышало приверженность лечению.

Заключение. Сравнительный анализ назначений основных препаратов патогенетического действия пациентов центра профилактики и лечения остеопороза показал невысокую комплаентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; терапия; приверженность; бисфосфонаты

ANALYSIS OF ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS IN THE OMSK REGION (BASED ON MATERIALS FROM THE REGIONAL CENTER FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS)

© Elena A. Vilms^{1*}, Evgeniya V. Dobrovolskaya², Maria S. Turchaninova¹, Elena A. Bykova²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

Background. Non-adherence to treatment, especially in chronic conditions, is a significant problem facing clinical medicine. Failure to adhere to treatment recommendations is often noted in the treatment of osteoporosis, which reduces the effectiveness of anti-osteoporotic drugs and a set of measures to prevent the occurrence of osteoporotic fractures.

Aim. The aim of the study was to assess the adherence of patients of the Center for the Prevention and Treatment of Osteoporosis to treatment with anti-osteoporotic drugs of pathogenetic action.

Materials and methods. This continuous observational study analyzed the adherence to long-term anti-osteoporotic therapy of patients observed at the Center for the Prevention and Treatment of Osteoporosis, the reasons for discontinuing treatment, doctors' preferences in prescribing anti-osteoporotic therapy, reasons for changing the anti-osteoporotic drug. The study period is from July to December 2019.



Results. During the analyzed period, 625 patients turned to the Center for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. The preferences of doctors when prescribing anti-osteoporotic therapy have changed: the proportion of prescriptions for zoledronic acid and denosumab increased, mainly due to a reduction in the prescriptions of strontium ranelate, as well as risendronic acid, teriparatide, and calcitonin was no longer prescribed.

Among 370 patients who received a therapeutic appointment (with an already known outcome of a therapeutic appointment), $40.0 \pm 2.5\%$ were non-compliant. Including: $9.7 \pm 1.5\%$ did not start taking the drug, interrupted the course ahead of schedule — $28.7 \pm 2.4\%$. The termination of the course of therapy in 57.7% of cases was unauthorized, in another 42.3% it was associated with side effects. Patients started and continued further therapy with the initially prescribed drug in 53.8% of cases. As expected, the best adherence rates were found for drugs with parenteral administration once a year (zoledronic acid).

Conclusions. Comparative analysis of the prescriptions of the main drugs of the pathogenetic action of patients of the center for the prevention and treatment of osteoporosis showed low compliance.

KEYWORDS: Osteoporosis; treatment adherence; bisphosphonates

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз является одним из наиболее частых заболеваний у лиц пожилого возраста, занимая наряду с остеоартритом лидирующие позиции среди болезней костно-мышечной системы. Социальную, медицинскую и экономическую значимость проблемы остеопороза определяют вызванные им переломы [1, 2]. Действие антиостеопоротических препаратов, уменьшающих риск переломов, направлено на снижение костной резорбции и стимуляцию процессов образования новой кости [1, 3]. При этом сохраняется или повышается количество костной массы, повышается минеральная плотность кости. В настоящее время в Российской Федерации для лечения остеопороза зарегистрированы и успешно используются следующие препараты: алендроновая кислота, ризендроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота, деносумаб, терипаратид, стронция ранелат. Имеются многочисленные доказательства эффективности вышеперечисленных препаратов, однако в рутинной клинической практике их эффективность зависит от приверженности пациента терапии, т.е. от того, как долго и насколько правильно он принимает лекарство [4].

Неприверженность к лечению является значимой проблемой при всех хронических заболеваниях, особенно если заболевание в настоящее время протекает бессимптомно, а прием лекарственного средства рекомендован для предупреждения его осложнений. Несоблюдение рекомендаций по лечению очень часто отмечается при лечении остеопороза [3, 5]. Выделяют «первичное несоблюдение», при котором пациент вообще не начинал лечение, и «вторичное несоблюдение», при котором пациент самостоятельно преждевременно прекращает прием препарата. В настоящее время выявлен ряд причин низкой приверженности пациентов медикаментозной терапии заболеваний [6]. Ведущими факторами оказались возраст пациентов, стоимость препарата и сложность дозирования лекарственного средства [7–9].

Продemonстрированное в клинических исследованиях уменьшение частоты переломов различной локализации на 40–60% при применении препаратов патогенетического действия может быть достигнуто на практике только когда больной соблюдает режим приема рекомендованного лекарства и проявляет настойчивость к длительной терапии, которая при остеопорозе должна быть не менее 3–5 лет, а в ряде случаев продолжаться до 7–10 лет [10, 11].

Низкая приверженность лечению, сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику возникновения остеопоротических переломов, что определило актуальность настоящего исследования [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась оценка приверженности пациентов Центра профилактики и лечения остеопороза (БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр») лечению антиостеопоротическими препаратами патогенетического действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Центр профилактики и лечения остеопороза БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр».

Время исследования. С июля по декабрь 2019 г.

Изучаемые популяции

В исследование включены пациенты, обратившиеся на первичный или очередной прием в Центр профилактики и лечения остеопороза за указанный период.

Дизайн исследования

Наблюдательное сплошное исследование.

МЕТОДЫ

Описательный метод. Оценена структура обратившихся в центр по полу, возрасту, нозологическим группам, характеру назначений антиостеопоротических препаратов патогенетического действия, приверженность пациентов назначениям.

Приверженность лечению оценивалась на основании ответов на вопросы о продолжительности терапии остеопороза с момента назначения препарата. Пациента просили ответить на вопрос, какой ему был назначен препарат и принимал ли он его. В случае отрицательного ответа задавался вопрос о причинах прекращения приема препарата. Каждый случай назначения препарата (от одного до трех у разных пациентов) анализировался отдельно. На основе анализа случаев всех назначений определены предпочтения врачей в назначении антиостеопоротической терапии. По назначениям, сделанным ранее, оценена

частота таких исходов, как продолжение назначенного лечения, прекращение приема по причине окончания курса лечения, перевод на более сильный препарат из-за неудовлетворительных результатов, прерванный курс лечения препаратом, в том числе из-за побочных эффектов.

Статистический анализ

Осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков производилась с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий — с помощью F -критерия Фишера. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M — среднее выборочное, SE — стандартная ошибка среднего. Средние выборочные значения качественных признаков приведены в тексте в виде $P \pm m$, где P — относительный показатель (в %), m — его стандартная ошибка. Направление и силу статистической связи между явлениями определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество обратившихся за анализируемый период пациентов составило 625 человек в возрасте от 35 до 92 года. Среди них были 96,1% женщин и 3,9% мужчин, средний возраст пациентов составил $67,6 \pm 0,35$ года. Основная масса обратившихся была представлена пациентами с постменопаузальным остеопорозом — 73,9%, более половины их которых (59,2%) имели патологические переломы в анамнезе. Пациенты с другими видами остеопороза (лекарственный, посткастрационный, идиопатический, вызванный обездвиженностью) составляли 26,1% обратившихся и также в большинстве своем имели переломы (60,8%).

Из числа обратившихся в центр 51 человек (8,2%) составили группу наиболее тяжелых пациентов, у которых в анамнезе имелось указание на оперативное лечение остеопоротических переломов позвонков (вертебропластика, транспедикулярная фиксация) или шейки бедра (протезирование, остеосинтез).

Обращает на себя внимание, что значительная часть обратившихся (40,8% — 255 человек) была представлена «наивными» пациентами, которым антиостеопоротическая терапия ранее не назначалась, большинство из них — с впервые установленным диагнозом. Тем не менее 62,4% «наивных» пациентов уже имели осложненный остеопороз с патологическими переломами,

что свидетельствует о поздней его диагностике, у 13,8% (22 человека) из них в анамнезе было оперативное лечение переломов позвонков или шейки бедра. Эти пациенты были направлены в Центр профилактики и лечения остеопороза врачами травматологами-ортопедами, вертебрологами для подбора антиостеопоротической терапии.

По результатам исследования лечение препаратом патогенетического действия назначено 473 пациентам (75,7%). Остальные пациенты закончили курс лечения или находятся в процессе обследования.

Половина назначений антиостеопоротических препаратов была представлена алендронатом — 53,5% пациентов, 31,7% — препаратами золедроновой кислоты, 8,9% пациентов назначена ибандроновая кислота (как пероральные, так и парентеральные формы), деносу-маб — 4,4% (рис. 1). Также имели место единичные случаи назначения ризендроновой кислоты, стронция ранелата, терипаратида.

Из 255 «наивных» пациентов 63,2% (163 человека) получили назначения антиостеопоротических препаратов. Более трети этих пациентов (36,8% — 92 человека) назначения препаратов патогенетического действия не получили, поскольку не завершили необходимое обследование (нет данных о показателях фосфорно-кальциевого обмена, креатинина — невозможность назначения бисфосфонатов, нет данных об уровне щелочной фосфатазы — невозможность назначения терипаратида).

Структура первичных назначений препаратов антиостеопоротической терапии у «наивных пациентов» представлена была на 60,1% алендронатом, золедроновая кислота занимала 23,3%, в 9,8% случаях была назначена ибандроновая кислота, 3,7% — деносу-маб.

Сравнивая назначения, сделанные в анализируемый период (июль — декабрь 2019 года) и за предшествующий период (2014–2018 гг.), по которым мы далее проводим анализ приверженности, можно отметить увеличение в структуре назначений доли золедроновой кислоты, а также возрастание доли деносу-маба почти в два раза (рис. 2). Напротив, сократилось количество назначений довольно часто применяемого ранее стронция ранелата, ризендроновой кислоты, терипаратида, перестал назначаться кальцитонин.

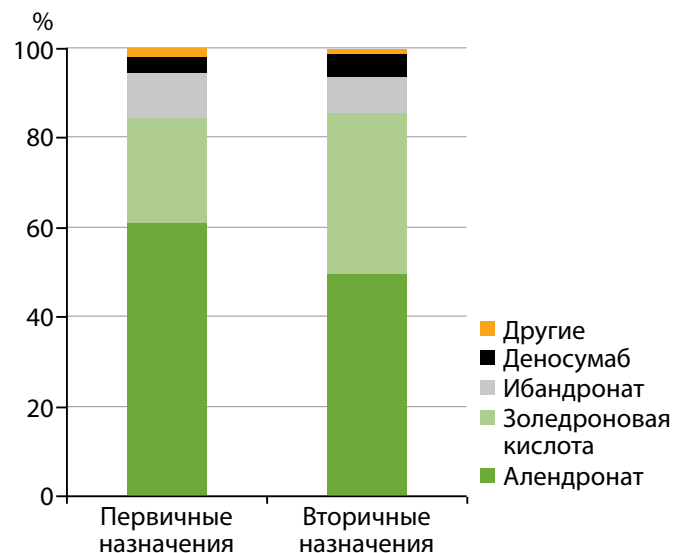


Рис. 1. Структура назначений препаратов (первичных, вторичных) за июль–декабрь 2019 г., в %.

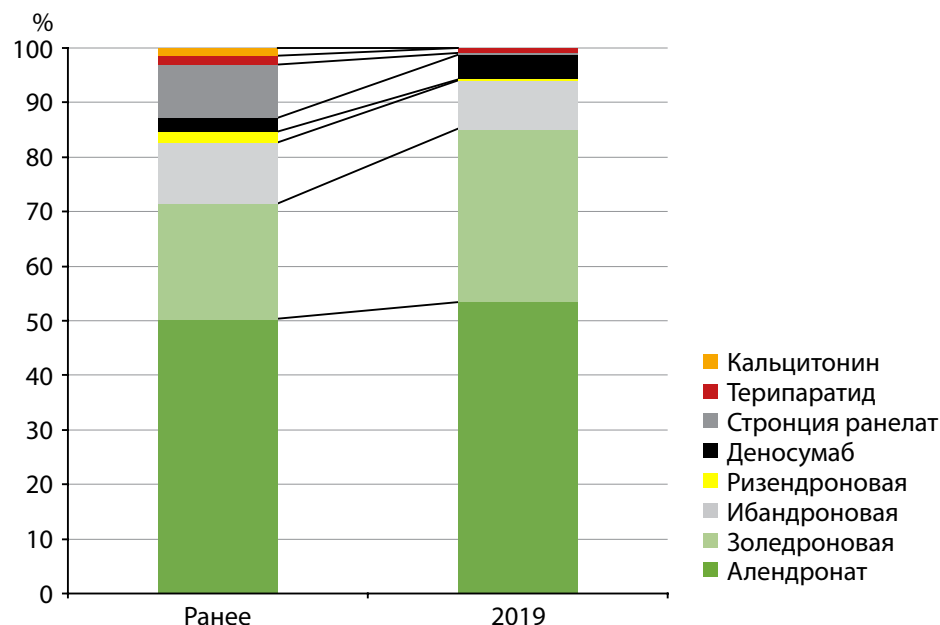


Рис. 2. Структура назначений препаратов за июнь–декабрь 2019 г. и ранее (2014–2018 гг.).

К моменту исследования из 625 обратившихся пациентов у 370 известен исход назначений (от одного до трех у каждого пациента). Среди 495 отдельно проанализированных случаев назначений только в 61,6% имел место прием противоостеопоротических препаратов в течение всего периода назначения. В 38,4% случаев пациенты проявляли некомплаентность. Причем в 16,6% случаев начатое лечение было прекращено без объективных причин, а в 9,7% случаев даже не было начато. Несмотря на то что многие исследователи отмечают, что нежелательные явления, связанные с лекарственными средствами, являются основной причиной плохой комплаентности и влияют на длительность приема их пациентами с остеопорозом, оказалось, что плохая переносимость препаратов не была основной причиной отмены, только в 12,1% случаев лечение было прекращено из-за побочных эффектов.

Рассматривая каждый случай назначения, можно дать следующую характеристику приверженности лечению антиостеопоротическими препаратами патогенетического действия.

В нашем исследовании самым назначаемым препаратом являлся алендронат, таковым он остается

и в настоящее время, в том числе при первичных назначениях. Практический опыт применения алендроната за последнее десятилетие показал, что он достаточно хорошо переносится пациентами [13]. Препарат назначается в виде таблеток 70 мг 1 раз в неделю, которые необходимо принимать за 30–60 мин до завтрака и все это время находиться в вертикальном положении. Нами проанализирован 251 случай назначения алендроната. Стоит отметить, что в 6,7% случаев пациенты признались, что даже не приступили к приему препарата, в 13,3% случаев лечение было прекращено из-за побочных эффектов, а в 17,8% случаев прекращено без объективных причин.

Пациенты прошли назначенный курс лечения препаратом в 62,2% случаев, причем в 37,8% случаев пациенты как стартовали, так и продолжили лечение алендронатом (рис. 3). В последующем 17,8% пациентов были переведены на более сильный препарат из-за неудовлетворительных результатов лечения, отрицательной динамики по денситометрии, наличия свежих низкоэнергетических переломов, чаще всего переводились на золедроновую кислоту, реже ибандроновую кислоту.

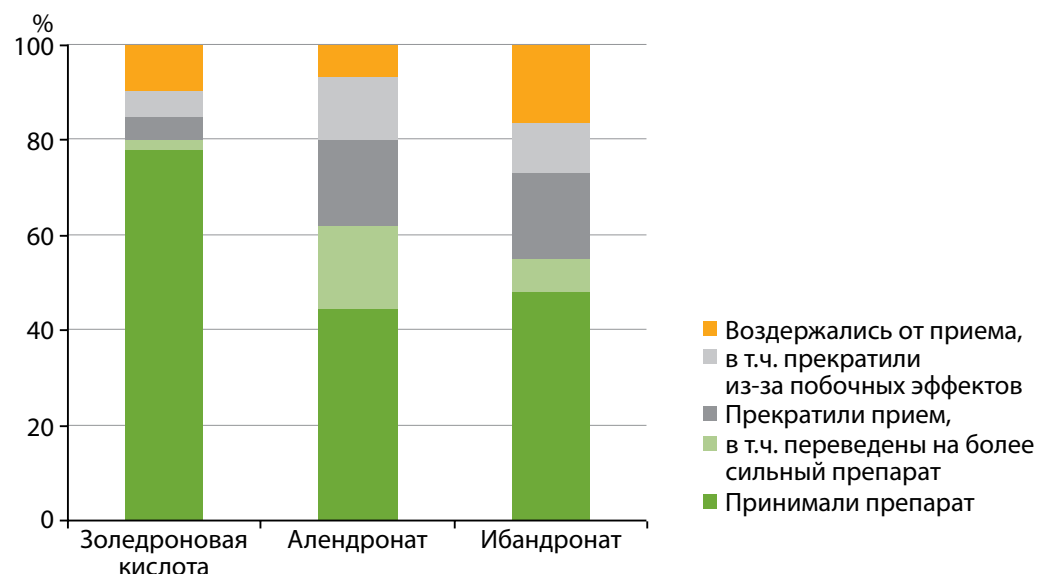


Рис. 3. Исходы назначений наиболее востребованных антиостеопоротических препаратов, %.

Золедроновая кислота — наиболее активный азотсодержащий бисфосфонат, схема лечения которым предусматривает внутривенное введение препарата 1 раз в год. Назначалась в нашем исследовании несколько реже по сравнению с алендронатом, чаще — при вторичных назначениях. Проведен анализ 105 случаев назначения золедроновой кислоты. В целом препарат продемонстрировал довольно высокую приверженность (прием в 78% случаев). Отказ от приема отмечен в 9,5% случаев, обычно объяснялся знакомством с инструкцией препарата и негативными отзывами других пациентов о лечении. Жалоб на плохую переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта не отмечалось при приеме ни у одного пациента, однако в 5,7% случаев прием был прекращен из-за нежелательных явлений, не связанных с патологией ЖКТ (чаще всего отмечался гриппоподобный синдром, боли в костях и мышцах). Прекратили терапию золедроновой кислотой без объективных причин 4,8%. Отмечены единичные случаи перевода на более сильный препарат или на другой препарат по финансовым причинам. В 72,4% случаев терапия золедроновой кислотой была продолжена при дальнейшем назначении.

Одним из известных и широко используемых бисфосфонатов является ибандроновая кислота, которая с успехом используется для лечения и профилактики остеопороза. Удалось провести анализ 56 случаев назначений ибандроновой кислоты. Случаи первичной некомплаентности составили 16,1%, вторичной — 28,6%. Чаще прием препарата начинался, но был прекращен без объективных причин, реже — причиной прекращения терапии были жалобы на побочные эффекты.

Полностью окончили курс лечения пациенты в 8,9% случаев, в то время как 7,1% были переведены на более сильный препарат из-за неудовлетворительных результатов лечения: отрицательной динамики по денситометрии, наличия свежих низкоэнергетических переломов (чаще всего на золедроновую кислоту, деносумаб). В 39,3% случаев пациенты продолжили терапию ибандроновой кислотой.

Стронция ранелат является препаратом второй линии при лечении постменопаузального остеопороза. Проведен анализ 49 случаев назначений стронция ранелата, 26 пациентов дисциплинированно принимали препарат.

Обращает на себя внимание, что довольно часто происходил отказ от лечения (44,9%), в том числе из-за побочных эффектов препарата, среди которых наиболее часто фигурировали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Это согласуется с данными ранее проведенных исследований, где типичными причинами прекращения приема стронция ранелата являлись тошнота, диарея, головная боль и кожные реакции [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, из всех пациентов, которым назначалась антиостеопоротическая терапия ($n=370$), оказались некомплаентны 40% (148 человек): ранее прекращали прием препарата самостоятельно либо вообще не начинали лечение 28,7% (98 человек), причем 15,5% из них делали это неоднократно. Следует отметить, что больше половины пациентов, прекративших начатую терапию либо вообще отказавшихся от нее (52,8%), имели тяжелый остеопороз, осложненный переломами (M80). Из них 11 пациентов имели в анамнезе указание на хирургическое лечение остеопоротических переломов позвонков или шейки бедра.

Сопоставление с другими публикациями

Считается, что существенное влияние на регулярность приема препаратов оказывает возраст пациента. Исследование «Приверженность российских пациентов лечению остеопороза» не обнаружило влияния возраста пациентов на приверженность лечению [14]. Ряд исследований показал, что наименьшая приверженность наблюдается в возрастных группах моложе 60 лет и старше 75 лет [7, 15]. В нашем исследовании обнаружена очень слабая обратная корреляционная связь приверженности лечению и возраста пациентов ($rs=-0,1$, $p=0,025$). Проводя анализ в разных возрастных группах, можно отметить, что немногочисленная группа пациентов до 50 лет отличалась низкой приверженностью, максимальную приверженность продемонстрировали пациенты, относящиеся к возрастной группе 51–60 лет, далее, с увеличением возраста эти показатели снижались (рис. 4).

Приверженность также снижалась при увеличении длительности болезни (соответственно, и лечения).

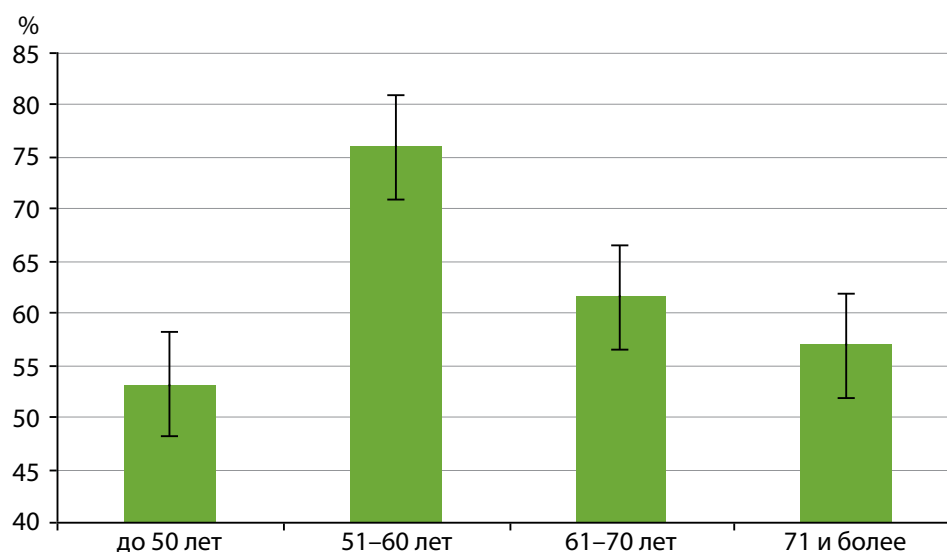


Рис. 4. Удельный вес лиц, приверженных антиостеопоротической терапии, в различных возрастных группах (в %).

Также не удалось установить влияние такого фактора, как перелом в анамнезе, на приверженность лечению, отношение шансов для данного фактора составило $OR=0,70$ (ДИ 95% = 0,46–1,06), однако тенденция была вполне определенной: наличие перелома в анамнезе, скорее, повышало приверженность лечению.

Прекращение приема препарата одинаково часто происходило при назначении алендроната и при ибандроната. Игнорирование терапии (когда пациенты даже не начинали прием) чаще отмечено при назначении ризендроновой кислоты и ибандроната. Смена препарата на более сильный по результатам обследования чаще имела место при приеме алендроната, нежели при других. Несмотря на то, что алендронат как в мире, так и в России признан наиболее экономически эффективным препаратом [4].

Жалобы на нежелательные явления со стороны ЖКТ чаще возникали при терапии стронция ранелатом (10,2%), при приеме бисфосфонатов эти жалобы сопровождали не более 2% назначений таких препаратов, как алендронат, ибандронат.

Еще одной из причин низкой приверженности может быть сложность инструкции и частый прием лекарств [1]. Так же, как и в большинстве исследований, наши данные подтвердили то, что меньшее количество отказов и прекращений приема характерно для препаратов с длительными интервалами между дозами. В нашей работе наибольшая приверженность у пациентов была при лечении золедроновой кислотой, т.е. препаратом с наименьшей частотой приема.

Проведено достаточно большое количество исследований, направленных на поиск наиболее эффективных образовательных программ с целью повышения числа пациентов, получающих лечение, и повышения его приверженности [16].

Клиническая значимость результатов

Таким образом, наше исследование подтвердило, что несоблюдение рекомендаций по приему препаратов для лечения остеопороза является существенным препятствием в борьбе с бременем остеопоротических переломов, и связанными с ними затратами здравоохранения и снижением качества жизни. Часто низкая приверженность связана с низкой информированностью, недопониманием значимости заболевания и необходимости лечения и отсутствием мотивации к лечению.

Ограничения исследования

Оценка приверженности антиостеопоротической терапии проведена пациентам, которые явились на очередной прием. Насколько выполнялись назначения пациентами, которые не попали по различным причинам на прием в Центр профилактики остеопороза, оценить возможности не было. Также ограничение связано с тем, что информацию о выполнении назначений и причинах несоблюдения получали со слов пациентов.

Направления дальнейших исследований

Считаем целесообразным проведение дальнейших исследований по оценке эффективности различных способов улучшения приверженности лечению остеопороза и повышения дисциплинированности пациентов, в том числе проведение образовательных программ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпочтения врачей при назначении антиостеопоротической терапии могут меняться. Режим приема препарата, наличие побочных эффектов, состояние пациента могут влиять на то, насколько правильно и длительно выполняются предписания врача. Необходимо прикладывать много усилий для улучшения приверженности к лечению и повышения дисциплинированности пациентов, поэтому крайне важно не только назначить правильное лечение, но и следить за регулярностью и правильностью приема лекарств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Торопцова Н.В. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии // *Современная ревматология*. — 2018. — Т. 12. — №4. — С. 59-64. [Toroptsova NV. Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(4):59-74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-59-64>
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155-168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review) *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018;24(1):155-168. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>
3. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты: приверженность терапии — залог успешного лечения остеопороза // *Современная ревматология*. — 2008. — Т. 2. — №1. — С. 78-81. [Toroptsova NV, Benevolenskaya LI. Bisphosphonates: adherence to therapy is a pledge of successful treatment for osteoporosis. *Sovremennaya revmatologiya*. 2008;2(1):78-81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-464>
4. Добровольская О.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Торопцова Н.В. Лечение остеопороза у пациентов, перенесших низкоэнергетические переломы: вопросы диагностики и приверженности патогенетическому лечению // *Медицинский Совет*. — 2018. — Т. 9. — С. 62-67. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Feklistov AYU, Toroptsova NV. Treatment of osteoporosis in patients who had low-energy fractures: challenges of diagnosis and commitment to pathogenetic treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(9):62-67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-62-67>

5. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. — 2011. — Т. 14. — №2. — С. 3-6. [Lesnyak OM. Audit of the state of the osteoporosis problem in Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;14(2):3-6. (In Russ.)].
6. Зоткин Е.Г., Хурцилава О.Г., Сафонова Ю.А., Зубкова И.И. Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — №52. — С. 26-31. [Zotkin YeG, Khurtsilava OG, Safonova YuA, Zubkova II. Adherence of patients with osteoporosis to bisphosphonate therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(52):26-31. (In Russ.)].
7. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Lyles K et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture. *J Bone Miner Res*. 2008;23(9):1435-41. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080418>
8. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Determinants of non-compliance with bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1337-44. doi: [https://doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)64317-3](https://doi.org/10.1016/S1098-3015(10)64317-3)
9. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):145-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0930-1>
10. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю., и др. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы приверженности терапии // Остеопороз и остеопатии. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 23-27. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AY, et al. Treatment of patients with osteoporosis in modern clinical practice: adherence to therapy. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;18(1):23-27. (In Russ.)].
11. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(11):1645-52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0179-x>
12. Добровольская О.В., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Остеопороз и его осложнения: приверженность лечению и возможности ее повышения // Современная ревматология. — 2011. — Т. 5. — №3. — С. 30-33. [Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Osteoporosis and its complications: treatment adherence and possibilities of its enhancement. *Sovremennaya revmatologiya*. 2011;5(3):30-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2011-681>
13. Фанг Ен. С., Спектор Тим Д. Приверженность к лечению остеопороза: вопрос переносимости, режима лечения или исключительно хорошего диалога с пациентом // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — Т. 13. — №3. — С. 42-49. [Fung EN. C., Spector Tim D. Adherence to osteoporosis treatment: a matter of tolerance, treatment regimen or exceptionally good patient dialogue. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010;13(3):42-49. (In Russ.)]
14. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М., и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // Фарматека. — 2008. — Т. 157. — №3. — С. 73-76. [Lesnyak OM, Yevstigneyeva LP, Koval' AM, et al. Adherence of russian patients to the treatment of osteoporosis (national project «Strength in the constancy»). *Farmateka*. 2008;157(3):73-76. (In Russ.)].
15. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Kinwei AC. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):437-443. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.28.4.437>
16. Евстигнеева Л.П., Кузнецова Н.М., Лесняк О.М. Сравнительная эффективность различных образовательных программ при остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 23-29. [Yevstigneyeva LP, Kuznetsova NM, Lesnyak OM. Comparative effectiveness of various educational programs in osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;18(3):23-29. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вильмс Елена Анатольевна**, к.м.н., доцент [Elena A. Vilms, PhD]; адрес: Россия, 644050, Омск, пр. Мира, д. 9, [address: 9 pr. Mira, 644050 Omsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0263-044X>; eLibrary SPIN: 7663-3913; e-mail: wilms26@yandex.ru

Добровольская Евгения Владиславовна, [Evgeniya V. Dobrovolskaya]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1515-872X>; eLibrary SPIN: 2089-0774; e-mail: superdok@mail.ru

Турчанинова Мария Сергеевна, [Maria S. Turchaninova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2823-607X>; eLibrary SPIN: 5469-4416; e-mail: omskgsen@yandex.ru

Быкова Елена Андреевна, [Elena A. Bykova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3247-9354>; e-mail: wilms26@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.10.2020. Одобрена к публикации: 16.12.2020.

ЦИТИРОВАТЬ:

Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинова М.С., Быкова Е.А. Анализ приверженности лечению пациентов с остеопорозом в Омской области (по материалам регионального Центра профилактики и лечения остеопороза) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 17-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12695>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vilms EA, Dobrovolskaya EV, Turchaninova MS, Bykova EA. Analysis of adherence to treatment of patients with osteoporosis in the Omsk region (based on materials from the regional Center for the prevention and treatment of osteoporosis). *Osteoporosis and bone diseases*. 2020;23(3):17-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12695>

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ И ГИПЕРОКСАЛАТНОЙ ОСТЕОПАТИИ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРОКСАЛУРИЕЙ ТИПА 1: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Л.Я. Рожинская^{1*}, О.О. Голоунина², Т.А. Гребенникова¹, Л.Д. Ковалевич¹, С.А. Гронская¹, В.П. Богданов¹, Ж.Е. Белая¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Первичные гипероксалурии представляют собой группу редких генетических заболеваний, обусловленных дефицитом специфических печеночных ферментов обмена глиоксиловой кислоты, приводящих к гиперпродукции оксалатов с последующим их отложением в различных органах и тканях. Клинически заболевание проявляется рецидивирующим нефролитиазом и нефрокальцинозом, быстро прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП), впоследствии приводящей к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, системному оксалозу, ПТГ-независимой гиперкальциемии, панцитопении, оксалатной остеопатии с остеосклерозом, патологическим переломам, эндокринопатиям. Независимо от типа первичной гипероксалурии, любая консервативная терапия является паллиативной и позволяет лишь замедлить прогрессирование заболевания, но не предотвратить его полностью. В статье представлено первое описание клинического случая лечения молодого пациента с генетически подтвержденным врожденным нарушением обмена оксалатов, перенесшего трансплантации печени и почки через 10 лет от начала заболевания в период терминальной стадии ХБП, препаратом моноклонального человеческого антитела к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL) — деносумабом — с положительным клиническим эффектом. Знание особенностей клинических проявлений, своевременная диагностика и лечение первичной гипероксалурии имеют важное прогностическое значение для пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипероксалурия; мочекаменная болезнь; хроническая болезнь почек; остеосклероз; гиперкальциемия; деносумаб; клинический случай

CLINICAL EXPERIENCE OF USING DENOSUMAB IN THE TREATMENT OF HYPERCALCEMIA AND OXALATE OSTEOPATHY FOR A YOUNG PATIENT WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1

© Liudmila Ya. Rozhinskaya^{1*}, Olga O. Golounina², Tatiana A. Grebennikova¹, Liliya D. Kovalevich¹, Sofya A. Gronskaya¹, Victor P. Bogdanov¹, Zhanna E. Belaya¹

¹The National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Primary hyperoxaluria are a group of rare genetic diseases caused by defective glyoxylate metabolism leading to excessive oxalate production and deposition into the tissues (oxalosis). Clinical manifestations include recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis, rapidly progressive chronic kidney disease subsequently leading to end-stage renal disease, systemic oxalosis, PTH-independent hypercalcemia, pancytopenia, oxalate osteopathy with osteosclerosis, pathological fractures and endocrinopathy. Regardless of the type of primary hyperoxaluria any conservative therapy is palliative and can only slow the progression of the disease but not prevent it completely. We report the case of a young male patient with genetically confirmed primary hyperoxaluria type 1 complicated by severe oxalate osteopathy and hypercalcemia, who received a combined liver/ kidney transplant after 10 years from the disease. Treatment with human monoclonal antibody to the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) — denosumab allowed achieving normalization of calcium-phosphorus metabolism, significantly reduce the activity of bone resorption and improve clinical performance. Knowledge of the features of clinical manifestations, timely diagnosis and treatment of primary hyperoxaluria are important prognostic value for patients.

KEYWORDS: hyperoxaluria; urolithiasis disease; chronic kidney disease; osteosclerosis; hypercalcemia; denosumab; clinical case

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичные гипероксалурии — это группа редких аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных дефицитом специфических печеночных ферментов обмена глиоксиловой кислоты в результате мутаций в генах *AGXT*, *GRHPR* или *HOGA1*, приводящих к гиперпродукции оксалатов с последующим их отложением в различных органах и тканях [1]. Каждый фермент, кодируемый перечисленными генами, участвует в разных этапах метаболического пути глиоксилата. Это обуславливает клиническую гетерогенность заболевания и, следовательно, различные подходы к лечению первичных гипероксалурий. В зависимости от того, в каком гене произошла мутация, выделяют три типа первичной гипероксалурии, наиболее распространенным и тяжелым из которых является тип 1.

Первичная гипероксалурия типа 1 (OMIM # 259900) обусловлена мутацией в гене *AGXT*, кодирующем образование витамина B₆-зависимого фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы в пероксисомах клеток печени, основная функция которого — преобразование глиоксиловой кислоты в глицин. Генетически обусловленное нарушение метаболизма глиоксиловой кислоты приводит к усиленному накоплению в органеллах и цитоплазме гепатоцитов глиоксилата с последующим превращением в оксалат с образованием нерастворимых солей кальция [2, 3]. Мутация с.508G>A (p.Gly170Arg) в гене *AGXT*, выявляемая в 25–40% случаев, наиболее часто является причиной первичной гипероксалурии типа 1 в европейских и северо-американских популяциях [4, 5].

Согласно оценочным данным, распространенность первичной гипероксалурии типа 1 составляет 1–3 случая на 1 000 000 населения, заболеваемость — 1:120 000 новорожденных [6]. Клинически заболевание проявляется рецидивирующим нефролитиазом и нефрокальцинозом, быстро прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП), требующей заместительной почечной терапии, и приводит к системному оксалозу, ПТГ-независимой гиперкальциемии, панцитопении, оксалатной остеопатии с остеосклерозом, патологическим переломам, эндокринопатиям, в частности к гипогонадизму и гипотиреозу [7].

На сегодняшний день основным методом лечения первичной гипероксалурии типа 1 является комбинированная трансплантация печени и почки, позволяющая устранить дефект отсутствия фермента и восстановить нормальный обмен оксалатов [8, 9]. Пациенты, перенесшие комбинированную трансплантацию, имеют лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнена изолированная трансплантация почек [10]. По данным Научного регистра реципиентов трансплантации (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) и регистра Европейского общества детских нефрологов, Европейской ассоциации нефрологов и Европейской ассоциации по диализу и трансплантации (Registry of the European Society for Paediatric Nephrology/ European Renal Association — European Dialysis and Transplantation Association Registry, ESPN/ERA-EDTA Registry), 5-летняя выживаемость пациентов после комбинированной трансплантации печени и почек составляет 64–76%, в то время как без трансплантации пятилетняя выживаемость после развития терминальной стадии ХБП не превышает 40% [11, 12].

В 2020 г. Американским Агентством по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) был одобрен препарат Окслумо (Oxlumo) под торговым наименованием Лумасиран (Lumasiran®) для лечения первичной гипероксалурии типа 1. Данный препарат снижает избыточную выработку оксалатов и, следовательно, концентрацию оксалатов в моче, однако применение Oxlumo в клинической практике в России пока недоступно.

При первичной гипероксалурии типа 2 (OMIM # 260000) у больных присутствует дефицит D-глицератредуктазы и глиоксилатредуктазы — цитозольных ферментов, катализирующих превращение глиоксилата в гликолат и гидроксипировата в D-глицерат в печени, обусловленный мутациями в гене *GRHPR*. Нарушение функции указанных ферментов приводит к повышенному образованию L-глицерата и оксалатов, однако последние образуются в меньшем количестве, чем при первичной гипероксалурии типа 1, поэтому первичная гипероксалурия типа 2 реже сопровождается развитием терминальной стадии ХБП [13]. Практически все мутации, описанные при первичной гипероксалурии типа 2, непосредственно влияют на кодирование или сплайсинг. Наиболее распространенной мутацией, выявляемой в 40% случаев, является мутация с.103delG (p.Asp35Thrfs*11) в экзоне 2 гена *GRHPR*, приводящая к сдвигу рамки считывания с формированием преждевременного стоп-кодона [14, 15].

Первичная гипероксалурия типа 3 (OMIM # 613616) обусловлена мутациями в гене *HOGA1*, кодирующем белок, который преимущественно экспрессируется в митохондриях гепатоцитов и в почках. Этот митохондриальный фермент участвует в метаболическом пути гидроксипролина и катализирует конечную реакцию — расщепление 4-гидрокси-2-оксоглутарата до пирувата и глиоксилата [16]. Мочекаменная болезнь, гематурия, почечная колика, мочевиная инфекция обычно являются первыми проявлениями заболевания. Отличительная особенность пациентов с первичной гипероксалурией типа 3 — нормальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), отсутствие развития системного оксалоза и терминальной стадии ХБП [17].

Представляем клиническое наблюдение пациента с редким вариантом генетически опосредованного врожденного нарушения обмена оксалатов, осложненным тяжелой остеопатией и выраженной ПТГ-независимой гиперкальциемией.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А., 19 лет, обратился в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на сильные боли в костях таза, ограничение физической активности, общую и мышечную слабость, снижение массы тела.

Из анамнеза известно, что с детства страдал нефролитиазом, нефрокальцинозом. В связи с прогрессирующим ухудшением функции почек с возраста 11 лет находился на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа, с 17 лет переведен на гемодиализ. В возрасте 15 лет был обследован в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра Москвы с целью исключения

первичной гипероксалурии. Молекулярно-генетический анализ выявил мутацию с.508G>A в экзоне 4 гена *AGXT* в гетерозиготном состоянии, приводящую к замене Gly170Arg (CM910016), а также делецию двух нуклеотидов с.914 915delTG в экзоне 9 того же гена в гетерозиготном состоянии, что позволило установить диагноз «первичная гипероксалурия тип 1». В течение последующих двух лет пациент перенес удаление 15 зубов, а также экзостозов верхней и нижней челюсти.

В возрасте 18 лет проведена ортотопическая трансплантация печени с последующей трансплантацией почки от живого родственного донора. В послеоперационном периоде сохранялась удовлетворительная функция трансплантата, однако наблюдались признаки рецидивирующей инфекции мочевых путей, несмотря на постоянный прием уросептиков. Через год после трансплантации был госпитализирован с атакой пиелонефрита трансплантата, на фоне чего наблюдалось резкое снижение СКФ до 30 мл/мин/1,73 м². В том же году стали беспокоить боли в костях таза, купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Тогда же, по данным лабораторных исследований, впервые была выявлена гиперкальциемия (кальций общий 3,62 ммоль/л) в сочетании с низким уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ 3 нг/мл). По данным рентгенографии костей таза обращала на себя внимание высокая плотность костной ткани по типу остеопетроза.

В возрасте 20 лет пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с развитием легкого правостороннего центрального гемипареза.

При поступлении в отделение нейроэндокринологии и остеопатий пациент получал супрессивную терапию: такролимус пролонгированного действия 4,5 мг, метилпреднизолон 4 мг, микофенолата мофетил 250 мг 2 раза, а также севеламер 800 мг 3 раза в сутки, урсодезоксихолевую кислоту 250 мг 2 раза в день и разные дозы и виды НПВС.

При осмотре в отделении: рост 162 см, вес 43 кг, ИМТ=16,4 кг/м², АД 110/80 мм рт.ст., ЧСС 76 уд/мин. Отмечались выраженная гипотрофия мышц, изменение осанки, сутулость, ограничение подвижности в левом тазобедренном суставе, болезненность костей при пальпации (рис. 1). При лабораторном обследовании выявлены панцитопения, гиперкальциемия, гиперфосфатемия в сочетании с низким уровнем ПТГ, повышение уровня гонадотропных гормонов (табл. 1, 2). При исследовании состояния костной системы обращало на себя внимание выраженное повышение маркеров костного ремоделирования: остеокальцин — 154,9 нг/мл (24–70), С-концевой телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps, CTX) — 3,97 нг/мл (0,1–0,85).

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) позвоночника и костей таза — структура тел позвонков и костей таза с выраженными множественными участками остеосклероза, отмечается неравномерное утолщение кортикального слоя; в крестцово-подвздошных суставах субхондральные отделы неравномерно склерозированы, с участками разряжения костной ткани (рис. 2–4). По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray



Рис. 1. Внешний вид пациента А.

absorptiometry, DXA) выявлено повышение минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета (табл. 3). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки — эхографические признаки кальцификатов обоих яичек, гипоплазии обоих яичек (размеры соответствуют 11–12 годам).

Учитывая сильные боли в костях, гиперкальциемию, высокие показатели костного метаболизма, была инициирована терапия деносумабом в дозе 60 мг подкожно (п/к). Поскольку препарат не зарегистрирован в Российской Федерации по данному показанию, пациент подписал информированное добровольное согласие на введение препарата off-label. Через 3 дня после инъекции деносумаба отмечена выраженная положительная динамика — снижение уровня общего кальция до 2,54 ммоль/л, фосфора до 0,99 ммоль/л, маркера костной резорбции β -CrossLaps до 0,63 нг/мл (см. табл. 1). Через 1 мес после п/к инъекции препарата

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациента А. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и в динамике

Параметр	Значение						Референсный интервал
	при поступлении	через 3 дня после первой инъекции деносумага	через 1 мес после первой инъекции деносумага	через 2 мес после первой инъекции деносумага	через 3 мес после первой инъекции деносумага	через 2 мес после второй инъекции деносумага	
Гемоглобин, г/л	108	-	108	134	132	120	132–172
Лейкоциты, кл/л	$2,91 \times 10^9$	-	-	$4,1 \times 10^9$	$4,0 \times 10^9$	$3,65 \times 10^9$	3,9–10
Тромбоциты, кл/л	107×10^9	-	75×10^9	107×10^9	120×10^9	100×10^9	148–339
Кальций общий, ммоль/л	3,03	2,54	2,33	2,6	2,8	2,94	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,8	-	-	1,4	-	-	1,03–1,29
Альбумин, г/л	23	25	30,5	29	31	26	35–50
Кальций с поправкой на альбумин, ммоль/л	3,43	2,82	2,52	2,79	2,98	3,22	-
Фосфор, ммоль/л	1,69	0,99	1,02	1,76	1,87	1,58	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	187	138	-	-	190	-	40–150
Паратиреоидный гормон (ПТГ), пг/мл	8,12	-	9,5	-	-	5,94	15–65
Остеокальцин, нг/мл	154,9	235	-	-	148	121,7	24–70
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	3,97	0,63	-	-	5,4	6	0,1–0,85
Креатинин, мкмоль/л	266,7	239,2	184	235	222	233	63–110
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м ²	29	26	45	33	36	33	90–120
АЛТ, Ед/л	11	-	14,1	-	21	13	0–55
АСТ, Ед/л	46	-	41,3	-	56	45	5–34
Калий, ммоль/л	5,4	5,4	5,0	-	5,1	4,9	3,5–5,1
Белок общий, г/л	42	-	54,6	-	48,8	43	64–83

Таблица 2. Данные гормонального обследования пациента А. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), Ед/л	11,2	2,5–11
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), Ед/л	19,4	1,6–9,7
Тестостерон, нмоль/л	14,4	11–28,2
Пролактин, мЕд/л	405,3	78–380
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	4,654	0,25–3,5
Т4 свободный, пмоль/л	11,97	9–19

Таблица 3. Остеоденситометрия пациента А.

Область исследования	Z-критерий, SD
LI-LIV	+4,2
Neck	+2,5
Total hip	+5,0

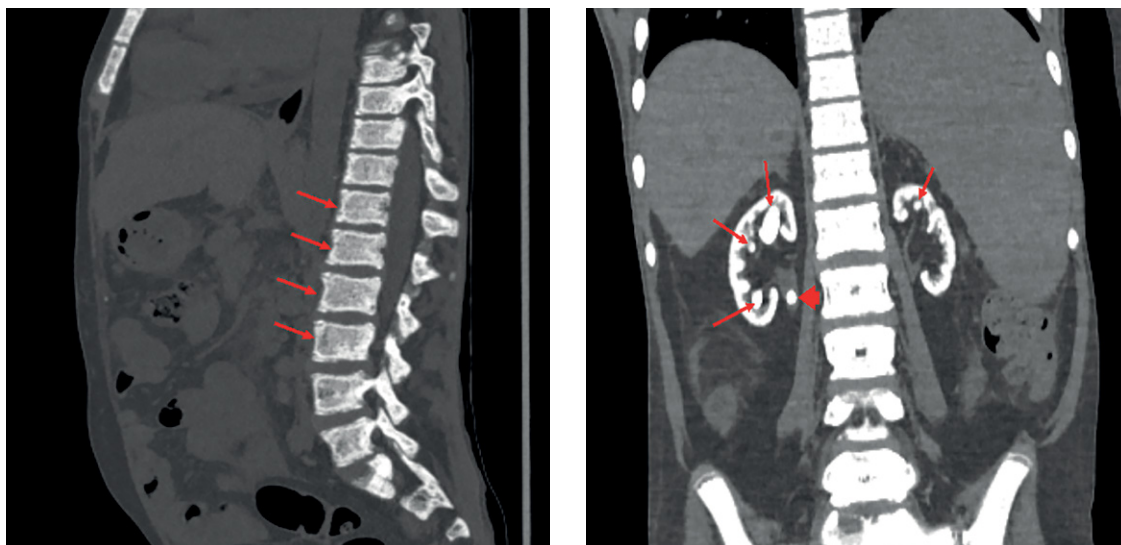


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография грудного и поясничного отделов позвоночника.

Описание. Диффузный остеосклероз пояснично-крестцового отдела позвоночника, неравномерное утолщение кортикального слоя (стрелки). Нефрокальциноз, конкременты в чашечках почек (стрелки), камень в лоханке (головка стрелки).

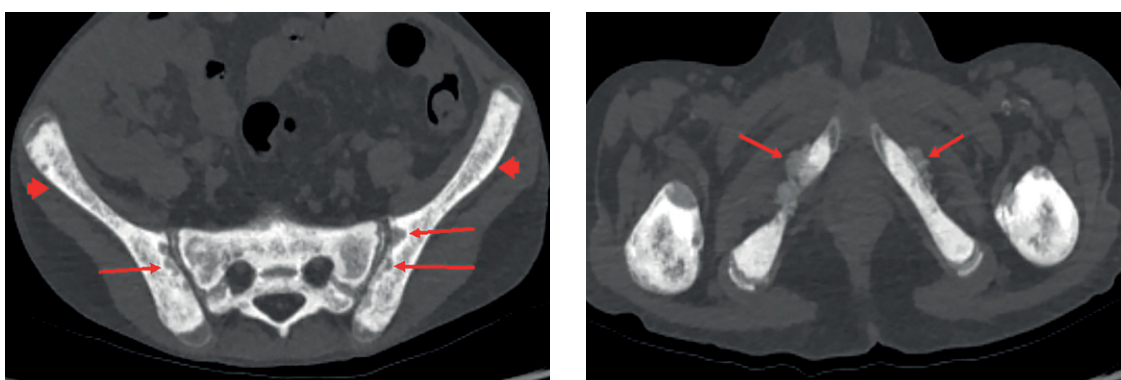


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография костей таза.

Описание. Диффузный остеосклероз костей таза с участками разряжения костной ткани в субхондральных отделах (стрелки), неравномерное утолщение кортикального слоя (головки стрелок). «Облаковидные» периостальные разрастания лобковых костей (стрелки) на фоне диффузного остеосклероза.



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография тазобедренных суставов.

Описание: Диффузный остеосклероз бедренной кости с распространением в костномозговой канал (стрелка).

отмечена полная нормализация биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена — кальций общий 2,32 ммоль/л, фосфор 1,03 ммоль/л (табл. 1). Однако через 2 мес после инъекции деносумаба вновь усилились боли в костях, особенно в области седалищного бугра справа, наблюдалось повышение уровня кальция и фосфора в крови, через 3 мес — значительное повышение маркеров костного метаболизма при стабильных показателях гипопроteinемии, гипоальбуминемии, СКФ, печеночных ферментов, отсутствии анемии и прогрессирования лейкопении и тромбоцитопении (табл. 1). Через 3,5 мес после первой инъекции пациенту было рекомендовано сделать повторную инъекцию деносумаба в дозе 60 мг с дальнейшей частотой введения в зависимости от клинико-лабораторных показателей. Ввиду отсутствия официальных показаний в инструкции к препарату для лечения оксалатной остеопатии, деносумаб был назначен после проведения врачебной комиссии.

При повторной госпитализации через 6 мес при детальном опросе пациента и его матери выяснено, что боли в костях таза уменьшаются после инъекции деносумаба на 2–3-й день и пациент не нуждается в приеме обезболивающих препаратов около 1,5 мес. По данным лабораторных исследований через 2 мес после последней инъекции деносумаба вновь определялись гиперкальциемия и значительное повышение маркера костной резорбции β -CrossLaps (табл. 1). На 2-е сутки после инъекции деносумаба отмечалось снижение уровня кальция, скорректированного на альбумин, с 3,32 ммоль/л до 2,44 ммоль/л, β -CrossLaps — с 6 нг/мл до 0,68 нг/мл. При выписке из стационара пациенту были даны рекомендации о необходимости выполнения инъекций деносумаба в дозе 60 мг 1 раз в 45–60 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипероксалурия вследствие высокой экскреции оксалата с мочой прежде всего сопровождается поражением почек, которое может проявиться в любом возрасте, но чаще всего клинические симптомы возникают в раннем детском возрасте — до 50% случаев у детей в возрасте до 5 лет и примерно в 10% случаев на первом году жизни [18]. Спектр заболеваний варьирует от мягких форм мочекаменной болезни до тяжелых форм нефролитиаза и нефрокальциноза, приводящих к терминальной стадии ХБП. Выраженность клинических проявлений во многом зависит от степени нарушения обмена гликозилата, наличия нефролитиаза и обструкции мочевыводящих путей [19].

В структуре различных причин ХБП у детей первичная гипероксалурия типа 1, по данным национальных регистров США, Европы, Японии, составляет менее 2% [12]. Примерно в 30% случаев диагноз устанавливается уже на терминальной стадии ХПН, у некоторых пациентов гипероксалурия выявляется только после рецидива нефрокальциноза аллотрансплантата почки [20, 21]. Прогрессирующее снижение СКФ приводит к возрастанию уровня оксалатов в плазме и осаждению его в различных органах и тканях, прежде всего в тканях, богатых кровеносными сосудами, с развитием в них воспалительной реакции. Следствием поражения костного мозга служит развитие вторичной анемии, резистентной к лечению

эритропоэтином, в некоторых случаях может развиваться панцитопения [22, 23].

Отложение кристаллов оксалата кальция в костной ткани сопровождается болями в костях, патологическими переломами преимущественно шейки бедренной кости, деформациями костей, в тяжелых случаях формируются субпериостальные тофусы [24, 25]. Оксалатная остеопатия, как правило, представляет собой симметричное поражение скелета с преимущественным вовлечением метафизов. Типичные рентгенологические признаки включают плотные метафизарные полосы, расположенные у края метафизов, склероз прилегающих диафизов, утолщение кортикального слоя, кистозные изменения костей, увеличение плотности костной ткани в позвонках и гребнях подвздошных костей [19, 25, 26].

Отложение оксалатных депозитов в сердечно-сосудистой системе может обуславливать развитие гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности, различных нарушений сердечного ритма и проводимости, микроциркуляторные нарушения в результате повреждения сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции [27]. Описаны случаи ишемических инсультов, вызванных нарушением микроциркуляции и эмболией кристаллами оксалата кальция [28, 29].

Эндокринные заболевания являются достаточно частой патологией у пациентов с первичной гипероксалурией. В качестве осложнения системного оксалоэза со стороны эндокринной системы описано развитие ПТГ-независимой гиперкальциемии, первичного гипотиреоза, первичного гипогонадизма [7].

Первичная гипероксалурия — это трудно поддающееся лечению заболевание. Знание особенностей клинических проявлений, своевременная диагностика и начало лечения до развития ХБП имеют важное прогностическое значение для пациентов. На ранних стадиях лечение преимущественно направлено на сохранение функции почек, предупреждение развития нефролитиаза и нефрокальциноза. Независимо от типа гипероксалурии важно соблюдение адекватного питьевого режима с потреблением жидкости в объеме 2–3 л в сутки для снижения концентрации мочи и уменьшения склонности к образованию оксалатно-кальциевых камней [30]. При определенных мутациях в гене AGXT (с.508G>A (p.Gly170Arg), с.454T>A (p.Phe152Ile), с.731T>C (p.Ile244Thr)) доказан положительный эффект от использования высоких доз пиридоксина (витамин B₆) [31]. Снижение экскреции оксалатов с мочой на 30% и более от исходного уровня свидетельствует об эффективности лечения [32]. В некоторых случаях терапия пиридоксином в сочетании с повышенной гидратацией приводит к нормализации экскреции оксалатов и может оказать влияние на исход трансплантации, в том числе значительно улучшить выживаемость почечного трансплантата [33]. Однако любая консервативная терапия первичной гипероксалурии является паллиативной и позволяет лишь замедлить прогрессирование заболевания, но не предотвратить его полностью. Изолированная трансплантация печени целесообразна только на ранних стадиях заболевания при относительно сохранной функции почек (СКФ 50–70 мл/мин/1,73 м²). Наиболее оправданным методом

Таблица 4. Результаты исследования 25(OH)D и других метаболитов витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС)

Параметр	Значение	Референсный интервал
25(OH)D ₂ , нг/мл	<0,1	20–60
25(OH)D ₃ , нг/мл	23,6	20–60
25(OH)D, нг/мл	23,6	20–60
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	0,6	0,5–5,6
3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл	1,1	1–10
Соотношение 25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	39,3	7–25
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл	29	18–64

лечения первичной гипероксалурии типа 1 является комбинированная трансплантация печени и почки [26].

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует тяжесть течения обсуждаемого редкого генетического заболевания, подчеркивая необходимость своевременной диагностики и коррекции нарушений. Диагностика причины нефролитиаза, нефрокальциноза произошла на поздней стадии ХБП, когда пациент уже несколько лет находился на заместительной почечной терапии и развилось отложение оксалатов в различных органах и тканях. На рис. 2 отчетливо видны массивные отложения оксалатов в паренхиме почек, визуализирующиеся как конгломераты извести. Выраженная панцитопения у нашего пациента, вероятнее всего, обусловлена склеротическими и фиброзными изменениями костного мозга вследствие прогрессирования остеосклероза с сужением костномозговых полостей (рис. 4) на фоне основного заболевания в сочетании с проводимой иммуносупрессивной терапией. Выраженные боли в костях, особенно в тазовых, связаны с отложением кристаллов оксалата кальция в костной ткани, образованием субпериостальных тофусов, прогрессирующим остеосклерозом.

Необходимо отметить, что в возрасте 20 лет наш пациент перенес ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с развитием легкого правостороннего центрального гемипареза, что описано у больных первичной гипероксалурией и может быть обусловлено нарушением микроциркуляции и эмболией кристаллами оксалата кальция [28, 29].

Особенностью представленного клинического случая является позднее развитие ПТГ-независимой гиперкальциемии с признаками высокого костного обмена. Этиология ПТГ-независимой гиперкальциемии при первичной гипероксалурии типа 1 многофакторная. Отложения оксалата кальция напрямую индуцируют деструкцию костной ткани посредством резорбции кости, что было доказано в ряде исследований биоптатов кости. Дополнительно происходит дифференцировка макрофагов в участках хронического воспаления в ответ на инородные тела (депозиты оксалатов кальция). Реагируя на местные стимулы, макрофаги эволюционируют от мононуклеарных клеток, поглощающих чужеродный материал, в многоядерные гигантские клетки с последующей резорбцией более крупных субстратов, включая костную ткань. Предполагается, что эти многоядерные клетки, сливаясь, образуют гигантоклеточные гранулемы, секретирующие различные цитокины, включая интерлейкин-1, стимулирующие активность остеокластов [7]. Возмож-

но, в дополнение к прямой резорбтивной способности активированные в гранулемах макрофаги обладают активностью 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), ответственной за гидроксилирование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол), что приводит к увеличению абсорбции кальция из кишечника и высвобождению кальция из костей [7]. Однако у нашего пациента при анализе метаболитов витамина D и соотношения концентрации различных метаболитов значимых отклонений выявлено не было, что позволяет исключить выше указанный механизм и подтвердить превалирование механизма высокой костной резорбции (табл. 4).

Повышение маркеров костного ремоделирования, особенно маркера костной резорбции, с одной стороны, может быть обусловлено длительно существующей ХБП [34]. Однако подобное превышение в 4–6 раз при низком уровне ПТГ, как в представленном случае, трудно объяснить только вкладом ХБП. В этой ситуации больше играет роль локальная костная резорбция, обусловленная вышеописанными процессами, вследствие отложения оксалатных депозитов.

Кроме того, наш пациент в возрасте 17 лет перенес удаление 15 зубов, а также экзостозов верхней и нижней челюсти. Подобные явления встречаются довольно редко, однако в литературе имеются описания 12 отдельных клинических случаев отложения кристаллов оксалата кальция в пульпе зубов, альвеолярных отростках, резорбции челюстных костей, развития ортодонтических нарушений, таких как гиподонтия, микродонтия и периодонтит, у пациентов с первичной гипероксалурией [35]. Резорбция зубов при данном заболевании объясняется хроническим воспалением, а также присутствием остеокласт-подобных клеток, окружающих депозиты кристаллов оксалата кальция [24].

Среди эндокринных расстройств у пациента развились гипергонадотропный гипогонадизм вследствие отложения кристаллов оксалата кальция в яичках и, возможно, длительной терапии глюкокортикоидными гормонами в рамках супрессивной терапии после трансплантации печени и почки, а также субклинический гипотиреоз, что характерно для больных с первичной гипероксалурией типа 1 и согласуется с литературными данными.

Учитывая наличие выраженных болей в костях, гиперкальциемии, высоких показателей костного метаболизма, была инициирована терапия деносуаба. Назначение деносуаба позволило временно достичь нормализации показателей фосфорно-кальциевого обмена, существенно снизить активность костной резорбции, улучшить

клинические показатели, однако через 2 мес после первой инъекции отмечено повышение уровня кальция и фосфора, а через 3,5 мес — возвращение почти к исходным значениям. По данным лабораторных исследований через 2 мес после второй инъекции деносумаба на фоне низкого уровня ПТГ вновь отмечалось повышение маркеров костного метаболизма, что свидетельствует о более коротком антирезорбтивном действии деносумаба при первичной гипероксалурии типа 1 и необходимости более частого его введения, чем позиционируется для лечения остеопороза. К настоящему времени нам удалось найти одну работу по эффективному применению деносумаба в течение 18 мес для лечения гиперкальциемии и оксалатной остеопатии, подтвержденной гистологически, при первичной гипероксалурии типа 1 у женщины 69 лет после аллотрансплантации печени и почки с развитием третичного гиперпаратиреоза [36].

В литературе имеются единичные сообщения о применении памидроната для лечения гиперкальциемии при первичной гипероксалурии типа 1, однако эффект также был временным и сохранялся в течение 3 мес [37]. В нашем случае назначение бисфосфонатов противопоказано вследствие выраженной ХБП.

Представленное клиническое наблюдение является первым, где пациенту с тяжелой остеопатией и ПТГ-независимой гиперкальциемией на фоне первичной гипероксалурии инициирована терапия деносумабом с положительным клиническим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено первое описание клинического случая лечения молодого пациента с генетически подтверж-

денным врожденным нарушением обмена оксалатов (первичная гипероксалурия типа 1), подвергшегося трансплантации печени и почки через 10 лет от начала заболевания, уже на терминальной стадии ХБП. Осложнениями основного заболевания, резко снижающими качество жизни, являлись тяжелая остеопатия и ПТГ-независимая гиперкальциемия, для коррекции которых был назначен деносумаб — моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL). Назначение деносумаба в дозе 60 мг каждые 2 мес позволило скорректировать гиперкальциемию и уменьшить оксалгии. Данный клинический случай демонстрирует важность исключения генетически обусловленного дефекта синтеза печеночных ферментов как причины рецидивирующего нефролитиаза и нефрокальциноза, приводящего к широкому спектру метаболических, костных и эндокринных нарушений. Своевременная диагностика и лечение первичной гипероксалурии являются критически важными для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sas DJ, Harris PC, Milliner DS. Recent advances in the identification and management of inherited hyperoxalurias. *Urolithiasis*. 2019;47(1):79-89. doi: 10.1007/s00240-018-1093-3.
2. Zhang X, Roe SM, Pearl LH, Danpure CJ. Crystallization and preliminary crystallographic analysis of human alanine:glyoxylate aminotransferase and its polymorphic variants. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2001;57(Pt 12):1936-1937. doi: 10.1107/s0907444901017334.
3. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1729-36. doi: 10.1093/ndt/gfs078.
4. Филиппова Т.В., Светличная Д.В., Руденко В.И., и др. Генетические аспекты первичной гипероксалурии: эпидемиология, этиология, патогенез и клинические проявления заболевания // *Урология*. — 2019. — №6. — С.125-130. [Filippova TV, Svetlichnaya DV, Rudenko VI, et al. Genetic aspects of primary hyperoxaluria: epidemiology, etiology, pathogenesis, and clinical signs of the disorder. *Urologia*. 2019;(6):125-130. (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology.2019.6.125-130.
5. Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A, et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mutat*. 2009;30(6):910-917. doi: 10.1002/humu.21021.
6. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013;369(7):649-658. doi: 10.1056/NEJMra1301564.
7. Murad S, Eisenberg Y. Endocrine manifestations of primary hyperoxaluria. *Endocrine Practice*. 2017;23(12):1414-1424. doi: 10.4158/EP-2017-0029.
8. Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2227-2237. doi: 10.1007/s00467-017-3880-4.
9. Kotb MA, Hamza AF, Abd El Kader H, et al. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in children: Single Center Experience. *Pediatr Transplant*. 2019;23(1):e13313. doi: 10.1111/ptr.13313.
10. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, et al. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation*. 2006;82(10):1298-1303. doi: 10.1097/01.tp.0000241104.58576.e6.
11. Calinescu AM, Wildhaber BE, Poncet A, et al. Outcomes of Combined Liver-Kidney Transplantation in Children: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(12):2861-2868. doi: 10.1111/ajt.12935.
12. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and Outcomes of Children with Primary Oxalosis Requiring Renal Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):458-465. doi: 10.2215/CJN.07430711.
13. Konkořová J, Chandoga J, Kováčik J, et al. Severe child form of primary hyperoxaluria type 2 - a case report revealing consequence of GRHPR deficiency on metabolism. *BMC Med Genet*. 2017;18. doi: 10.1186/s12881-017-0421-8.
14. Fu Y, Rope R, Fargue S, et al. A mutation creating a highly active out-of-frame alternative translation initiation site within the 5' UTR of the GRHPR gene causing primary hyperoxaluria type II. *Clin Genet*. 2015;88(5):494-498. doi: 10.1111/cge.12541.
15. Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat*. 2003;22(6):497. doi: 10.1002/humu.9200.
16. Dindo M, Conter C, Oppici E, et al. Molecular basis of primary hyperoxaluria: clues to innovative treatments. *Urolithiasis*. 2019;47(1):67-78. doi: 10.1007/s00240-018-1089-z.

17. Fang X, He L, Xu G, et al. Nine novel HOGA1 gene mutations identified in primary hyperoxaluria type 3 and distinct clinical and biochemical characteristics in Chinese children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(10):1785-1790. doi: 10.1007/s00467-019-04279-7.
18. Abukhatwah MW, Almalki SH, Althobaiti M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25). doi: 10.1097/MD.00000000000020371.
19. Rootman MS, Mozer-Glassberg Y, Gurevich M, et al. Imaging features of primary hyperoxaluria. *Clinical Imaging*. 2018;52:370-376. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.09.009.
20. Rios JFN, Zuluaga M, Higuera LMS, et al. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: report of 2 cases and literature review. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2017;39(4):462-466. doi: 10.5935/0101-2800.20170081.
21. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Primary hyperoxaluria. *Nefrologia*. 2014;34(3):398-412. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335.
22. Mykytiv V, Campoy Garcia F. Anemia in patient with primary hyperoxaluria and bone marrow involvement by oxalate crystals. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(2):118-121. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.07.007.
23. Sharma S, Rao RN, Pani KC, Paul P. Bone marrow oxalosis: An unusual cause of cytopenia in end-stage renal disease; report of two cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018;61(2):268-270. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_572_17.
24. Bacchetta J, Boivin G, Cochat P. Bone impairment in primary hyperoxaluria: a review. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):1-6. doi: 10.1007/s00467-015-3048-z.
25. El Hage S, Ghanem I, Baradhi A, et al. Skeletal features of primary hyperoxaluria type 1, revisited. *J Child Orthop* 2008;2(3):205-210. doi: 10.1007/s11832-008-0082-4.
26. Strauss SB, Waltuch T, Bivin W, et al. Primary hyperoxaluria: spectrum of clinical and imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2017;47(1):96-103. doi: 10.1007/s00247-016-3723-7.
27. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, et al. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. *Circ J*. 2010;74(11):2403-2409. doi: 10.1253/circj.10-0107.
28. Rao NM, Yallapragada A, Winden KD, et al. Stroke in Primary Hyperoxaluria Type I. *J Neuroimaging*. 2014; 4(4):411-413. doi: 10.1111/jon.12020.
29. Lammie GA, Wardlaw J, Dennis M. Thrombo-embolic stroke, moya-moya phenomenon and primary oxalosis. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(1):45-50. doi: 10.1159/000015815.
30. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(8):467-475. doi: 10.1038/nrneph.2012.113.
31. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int*. 2005;67(5):1704-1709. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00267.x.
32. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, et al. Vitamin B6 in Primary Hyperoxaluria I: First Prospective Trial after 40 Years of Practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):468-477. doi: 10.2215/CJN.06820613.
33. Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, et al. Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1433-1438. doi: 10.1111/ajt.12706.
34. Chiang C. The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22 Suppl 2:11-13. doi: 10.1111/nep.13014.
35. Cazzolla AP, Zhuravivska K, Ciavarella D, et al. Primary hyperoxaluria: Orthodontic management in a pediatric patient: A case report. *Spec Care Dentist*. 2018;38(4):259-265. doi: 10.1111/scd.12302.
36. Somme F, Blondet C, Matuszak J, Heimbürger C. Evaluation of Oxalate Osteopathy Secondary to Hyperoxaluria With 18F-FDG PET/CT and 99mTc-HMDP Bone Scan. *Clin Nucl Med*. 2019;44(2):123-124. doi:10.1097/RLU.0000000000002386.
37. Yamaguchi K, Grant J, Noble-Jamieson G, et al. Hypercalcaemia in primary oxalosis: role of increased bone resorption and effects of treatment with pamidronate. *Bone* 1995;16(1):61-67.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Голоунина Ольга Олеговна, студент [Olga O. Golounina, Student, Medical faculty];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Гребенникова Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Grebennikova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; email: grebennikova@hotmail.com

Ковалевич Лилия Дмитриевна [Liliya D. Kovalevich]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8958-8223>;
eLibrary SPIN: 1642-5694; email: liliyakovalevich@gmail.com

Гронская Софья Александровна, аспирант [Sofya A. Gronskaya, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7055-2407>;
eLibrary SPIN: 7624-0391; email: sofyaants@gmail.com

Богданов Виктор Павлович [Victor P. Bogdanov]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6377-9056>; eLibrary SPIN: 9956-8495;
email: siberman@yandex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; email: jannabelaya@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 04.12.2020. Одобрена к публикации: 16.01.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А., Ковалевич Л.Д., Гронская С.А., Богданов В.П., Белая Ж.Е. Применение деносумаба для лечения гиперкальциемии и гипероксалатной остеопатии у пациента с первичной гипероксалурией типа 1: описание клинического случая и обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12693>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LYa, Golounina OO, Grebennikova TA, Kovalevich LD, Gronskaya SA, Bogdanov VP, Belaya ZE. Clinical experience of using denosumab in the treatment of hypercalcemia and oxalate osteopathy for a young patient with primary hyperoxaluria type 1. *Osteoporosis and bone diseases*. 2020;23(3):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12693>

НОВОСТИ С КОНГРЕССА WCO-IOF-ESCEO, СОСТОЯВШЕГОСЯ В РЕЖИМЕ ONLINE 20–22 АВГУСТА 2020 г. NEWS OF WCO-IOF-ESCEO VIRTUAL CONGRESS ON 20–22 AUGUST 2020

РЕЗЮМЕ ДОКЛАДОВ СИМПОЗИУМА «ОСТЕОПОРОЗ — ХРОНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ВЫХОД ЗА РАМКИ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ»

ПАЦИЕНТЫ С ПЕРЕЛОМАМИ — НОВЫЕ ДАННЫЕ РЕГИСТРА ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА

Cristina Ojeda-Thies,
Orthopaedic Trauma Surgeon, Institute of Traumatology
and Orthopaedic Surgery, Madrid, Spain

Показана существенная польза лечения для предотвращения повторных переломов в Европе с учетом, что без лечения в течение года повторные переломы могут случиться у почти 90% пациентов. Эта проблема ухудшилась в ряде стран. Регистрация переломов бедренной кости повышает стандарты медицинской помощи и может улучшить клинические исходы. Рекомендации по регистрации всех пациентов с «хрупкими» переломами должны быть незамедлительно приняты для определения потребностей для лечения остеопороза, чтобы предотвратить будущие переломы. Особое внимание было уделено организации больниц, где лечатся пациенты с переломами, что является ключом к эффективному лечению остеопороза. Реализация программ Fracture Liaison (профилактики повторных переломов) может помочь систематически идентифицировать пациентов с риском вторичных переломов и увеличить эффективность лечения.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Eugene McCloskey,
Professor in Adult Bone Disease, Centre for Metabolic Bone
Diseases, University of Sheffield, UK

Остеопороз — это хроническое заболевание, которое требует постоянного контроля в целях предупреждения развития переломов и осложнений, связанных с ними. Тактика последовательной (ступенчатой) терапии определяет долгосрочные преимущества, однако при ее выборе также важно учитывать индивидуальную вероятность основных низкотравматических переломов (FRAX).

При выборе схемы лечения важно учитывать особенности метаболизма лекарственного препарата и сопутствующие состояния пациента, длительность терапии, приверженность режиму приема лекарственных препаратов и возможную неэффективность препарата. Также важно проводить оценку лечения в динамике.

Лабораторные методы исследования (общеклинический и биохимический анализы крови и другие исследования по показаниям) рекомендуется проводить всем пациентам с диагностированными переломами другой локализации, и/или при выявленном снижении мине-

ральной плотности кости (МПК) до $-2,5$ SD по Т-критерию в шейке бедра и/или поясничных позвонках, и/или с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов бедренной кости (FRAX), превышающей 3%, а также тем, у кого назначенная терапия оказалась неэффективной.

В исследовании, охватывающем более 600 женщин в постменопаузальном периоде, получавших пероральные формы бисфосфонатов (БФ), было выявлено меньшее увеличение МПК по сравнению с пациентками, впоследствии получавшими деносумаб (Пролиа). Исходя из этого, пациентам с низкой эффективностью пероральных антирезорбтивных препаратов рекомендован переход на парентеральные формы.

Несмотря на то что имеются лишь ограниченные данные об эффективности смены одной формы лекарственного средства на другую, нельзя не отметить значимое повышение МПК и/или снижение уровня маркеров костной резорбции при переходе с бисфосфонатов на деносумаб, что ведет к снижению рисков внепозвоночных переломов.

Последовательная терапия — важный шаг к улучшению отсроченных результатов лечения. Например, для пациентов с высоким и очень высоким риском переломов (выявленном снижении МПК более $-2,5$ SD по Т-критерию в шейке бедра и/или поясничных позвонках или снижении МПК более $-2,0$ SD по Т-критерию в общем) либо с уже имеющимися переломами в анамнезе, пациентов с болевым синдромом в спине, снижением роста, принимающих глюкокортикоиды, больных с длительно некомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа или на инсулинотерапии определены явные преимущества эффективности перехода с анаболических средств 1-го ряда на антирезорбтивную терапию по сравнению с одной длительной антирезорбтивной терапией. Переход на Деносумаб (Пролиа) демонстрирует благоприятное соотношение пользы и риска в течение 10 лет. Вдобавок ко всему, такой подход позволит сократить расходы на лечение и уменьшит использование средств из государственного бюджета.

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Заместительная гормональная терапия	Бисфосфонаты (пероральные и парентеральные формы) Деносумаб (Пролиа) Другие группы антиостеопороти- ческих препаратов	Ступенчатая терапия остеопороза Хирургическое лечение переломов

КАКУЮ РОЛЬ ИГРАЕТ ДЕНОСУМАБ (ПРОЛИА) В ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА?

Serge Ferrari,

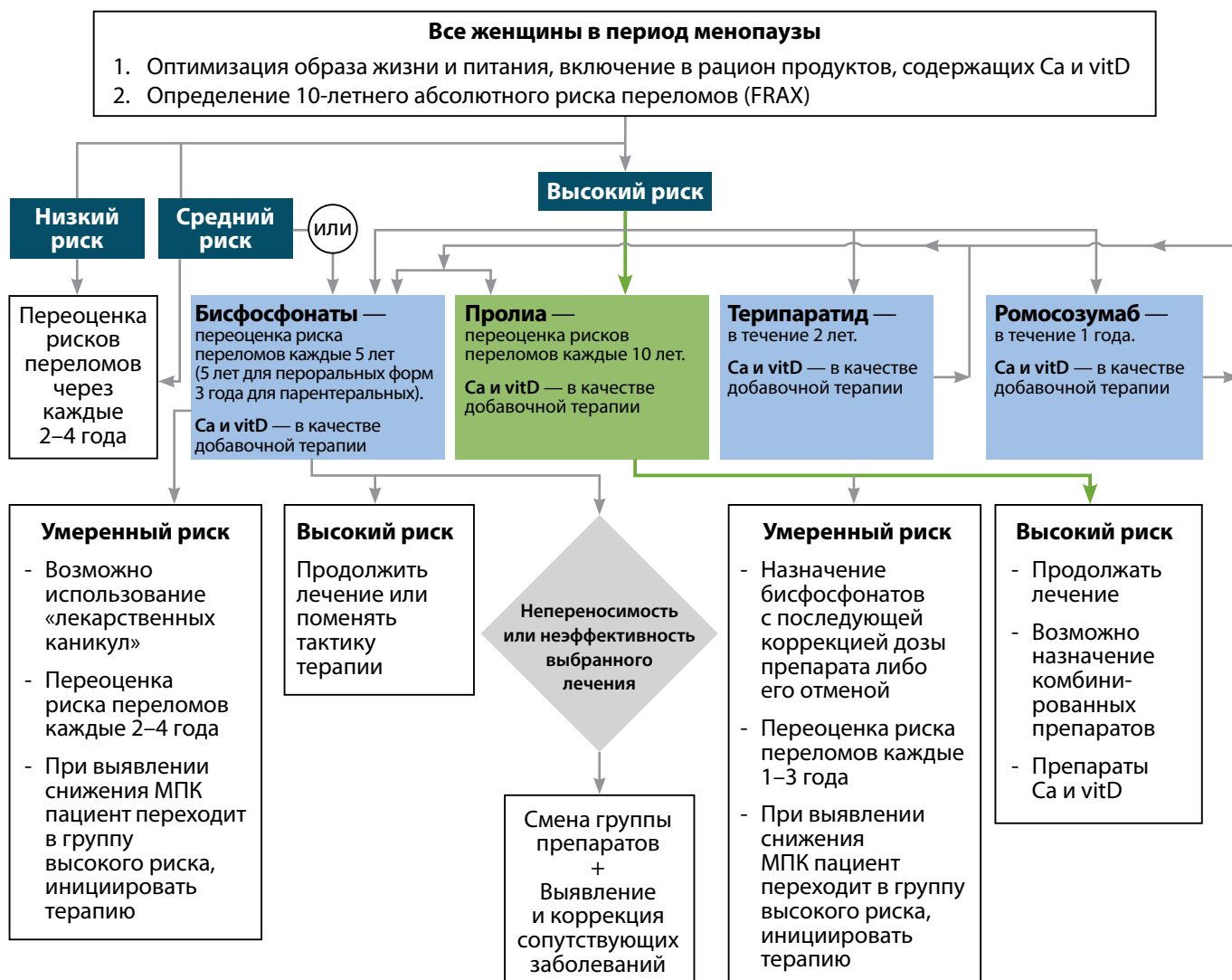
Head of the Clinical Service and Research Laboratory of Bone Diseases, Geneva University Hospital, Switzerland

Пациентов следует лечить в зависимости от тяжести их заболевания, и поэтому Европейское общество эндокринологов разработало специальный алгоритм лечения женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом. Одной из приоритетных тактик ведения тяжелых пациентов является назначение Деносумаба (Пролиа), к главным преимуществам которого относятся длительное действие и отсроченные результаты. Оптимально продолжать лечение деносумабом до 10 лет, так как в течение этого периода времени лечение эффективно и безопасно. Однако пациентки должны проходить плановое обследование. Если индивидуальный риск переломов остается высоким, рекомендуется продолжить прием препарата Пролиа, в обратном случае — возможно назначение иных групп препаратов, включая бисфосфонаты.

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM демонстрируют эффективность длительного лечения препаратом Пролиа. Применение деносумаба привело к увеличению прироста минеральной плотности кости (МПК) по сравнению с плацебо через 3 года.

Другая потенциально активная тактика лечения тяжелых случаев остеопороза — это инициация терапии ромосозумабом с последующим переходом на Пролиа. Такой подход к лечению способствует более быстрому увеличению МПК по сравнению с тем, что наблюдается при продолжительной монотерапии. Важно подчеркнуть, что последующее долгосрочное лечение Пролиа способствует непрерывному увеличению МПК и значимому снижению рисков развития переломов.

Во время исследования FREEDOM также были рассмотрены потенциальные риски, связанные с применением деносумаба. Частота возникновения остеонекроза челюсти и атипичного перелома бедренной кости была заметно ниже у пациентов, получавших Пролиа, что подчеркивает преимущество препарата в сравнении с другими лекарственными средствами. Вместе с тем риск множественных переломов позвонков, который наблюдается при лечении у 1–10% пациентов и отмене препарата после длительного использования, все равно остается высоким. Чтобы смягчить эффект «рикошета» после прекращения приема Пролиа, рекомендовано назначение бисфосфонатов с последующей оценкой маркеров костной деструкции. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента может потребоваться несколько инъекций бисфосфонатов. В заключение хотелось бы отметить, что лечение остеопороза следует продолжать все время, пока риск переломов остается высоким.



АБСТРАКТЫ, ПРИВЛЕКШИЕ ПОВЫШЕННЫЙ ИНТЕРЕС

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SCOOP

McCloskey E, et al. Абстракт №OC28.

В исследовании SCOOP, проведенном в Великобритании, сравнивали группы пациенток 70–85 лет со стандартным медицинским обслуживанием и тех, кого подвергли скринингу на оценку риска вероятности перелома по шкале FRAX, и пациенткам с высоким риском перелома бедра назначили антиостеопоротическую терапию. Оценочными параметрами являлись: ожидаемая (О) и наблюдаемая (Е) частоты переломов бедра. Пятилетняя вероятность перелома шейки бедра была рассчитана без учета МПК шейки бедра с использованием только шкалы FRAX. Ожидалось, что из 6250 женщин, получавших стандартное наблюдение, 212 женщин получат случайные переломы бедра, при этом в действительности переломы были выявлены у 218 женщин (О/Е 1,03; 95% 0,90–1,18). Из 6233 женщин в группе скрининга предполагалось, что случайные переломы возникнут также у 212 женщин, но по результатам было выявлено только 164 (О/Е 0,77; 95% 0,66–0,90). Разница составила 48 случаев. Небольшое снижение частоты переломов наблюдалось и у лиц, не относящихся к группе высокого риска.

Скрининг с помощью шкалы FRAX действительно приводит к значительному сокращению возникновения переломов бедренной кости. Большинство переломов, предотвращенных в данном исследовании, возникли у женщин, которые находились в высокой группе риска и которым была рекомендована антиостеопоротическая терапия. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования шкалы FRAX для оценки вероятности случайных переломов у женщин 70 лет и старше.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЕНОСУМАБУ (ПРОЛИА) СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ

Kam C, et al. Абстракт № P201.

Долгосрочная приверженность к лекарственному препарату имеет важное значение для достижения клинического эффекта. Удобное применение препарата Пролиа (1 раз в 6 месяцев) только улучшает ее. Такой вывод получили в исследовании, проведенном в канадском специализированном центре лечения остеопороза.

Приверженность приему препарата Пролиа оценивалась у 1005 пациентов в течение 18-месячного периода (с декабря 2012 г. по июнь 2017 г.). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от их курса лечения: 1 группа — постоянно принимала Пролиа под наблюдением (n=587), 2 группа — принимала препарат Пролиа самостоятельно (n=91), группа 3 — получила препарат Пролиа однократно. Средний возраст пациентов составил 71,3 (±9,6) года, а их приверженность — 86%. Основными причинами несоблюдения режима приема препарата в группе №2 стали: отказ от лечения (n=29), отложенное начало терапии (n=16) и прием другой терапии (n=33). Наиболее частым препаратом выбором был Терипаратид (n=21).

В этом исследовании подтвердилась приверженность к лечению препаратом Пролиа в условиях специализированной помощи, а также были выявлены ряд причин несоблюдения предписанного режима. Поэтому, назначая препарат, клиницистам крайне важно как информировать пациентов о необходимости длительной терапии остеопороза, так и способствовать продолжению лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА (ПРОЛИА) В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Zigoura E, et al. Абстракт №P635.

Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности лечения остеопороза у пациентов от 80 лет и старше. В общей сложности в исследовании приняли участие 87 пациентов, средний возраст которых составил 84,8 года. Каждый из них наблюдался не менее 6 мес. Через 5 мес после последней инъекции им измеряли уровни общего кальция, витамина D, паратиреоидного гормона и С-концевого телопептида. Также оценивалась частота побочных эффектов, произошедших переломов и случаев несоблюдения терапии. По итогам было выявлено: отсутствие такого нежелательного явления, как гипокальциемия, у трех пациентов случился перелом бедренной кости, но атипичных переломов не выявили. Только 4 пациента не соблюдали предписанный режим лечения. По результатам лабораторных данных: уровень С-концевого телопептида был выше нормы у двух пациентов с переломом бедра, у всех пациентов с низкой комплаентностью и у 6 пациентов, страдающих хронической болезнью почек. По итогам исследования выявлена хорошая переносимость препарата Пролиа, а также его способность снижать риск переломов у пациентов старческого возраста, страдающих остеопорозом.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЕНОСУМАБА (ПРОЛИА) И БИСФОСФОНАТОВ НА ТРАБЕКУЛЯРНУЮ ОБЪЕМНУЮ МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ (МПК) ПОСРЕДСТВОМ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ МПК БЕДРЕННОЙ КОСТИ, ИЗМЕРЕННУЮ МЕТОДОМ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНДЕНСИТОМЕТРИИ (DXA)

Pasha P, et al. Абстракт № P481.

За прочность костей отвечает компактное вещество кости и губчатая ткань. Нижеописанное исследование было направлено на изучение влияния на губчатую ткань кости препарата Пролиа по сравнению с бисфосфонатами. Для оценки вклада трабекулярной костной ткани в общие изменения кости использовалось программное обеспечение 3D-SHAPER, формирующее трехмерную модель бедренной кости на основе DXA.

Был проведен ретроспективный анализ 262 пациентов, получавших лечение остеопороза. Одни из них ранее не получали терапию и начали прием бисфосфонатов (n=56), другие — также не получали лечение ранее и им инициировали терапию препаратом Пролиа (n=97), а третьи — переходили с бисфосфонатов на Пролиа (n=109).

Оценивали МПК трохантерической области (аМПК), измененной DXA, и объемную МПК (vМПК) трабекулярной части проксимального отдела бедра исходно и через один год.

Через 12 мес было выявлено значительное увеличение аМПК проксимального отдела бедра у группы, принимающей препарат Пролиа и у тех, кто перешел с бисфосфонатов на Пролиа (6,7%; $p < 0,005$ и 1,8%; $p < 0,005$ соответственно). В группе пациентов, которые получали бисфосфонаты, аМПК проксимального отдела бедра оставалась без изменений. Аналогичный вывод получили при исследовании трохантерического ВМС (костного минерального содержания). При оценке vМПК у пациентов, получающих Пролиа, было выявлено большее увеличение МПК по сравнению с теми, кто принимал бисфосфонаты ($p = 0,05$), в то время как в группе последовательной терапии данных за изменения vМПК не получено.

Эти данные указывают на превосходство Пролиа над бисфосфонатами в увеличении трабекулярной vМПК, что может свидетельствовать о повышении прочности бедренной кости при назначении Пролиа. Более того, измерение трабекулярной vМПК может иметь преимущество при оценке эффекта лечения Пролиа.

АТИПИЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (АПБ) И ЛЕЧЕНИЕ ДЕНОСУМАБОМ (ПРОЛИА): СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Wu SC, et al. Абстракт №P1110.

Атипичные переломы бедренной кости (АПБ) — достаточно редкое, но грозное явление, чаще ассоциированное с длительным приемом антиостеопоротической терапии (бисфосфонаты), реже при применении препарата Пролиа. Целью этого систематического обзора было уточнение взаимосвязи между длительным лечением Пролиа и возникновением АПБ. При поиске информации в базах данных Medline и PubMed соблюдались рекомендации отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Изучалась зависимость возникновения субтрохантерических переломов и переломов диафиза бедра от лечения Пролиа.

Проведен анализ 11 научных исследований разного масштаба, в которых приняли участие 13 944 пациента со сроком наблюдения от 1 до 10 лет. Результаты исследований гетерогенны. Однако только 2 случая таких переломов было сообщено из расширенной фазы исследования FREEDOM. В отличие от исследования бисфосфонатов, применение Пролиа при остеопорозе вряд ли связано с возникновением АПБ.

«БЕРЕГИ СВОЮ ЖИЗНЬ-2018»: РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ КАМПАНИИ ПО СКРИНИНГУ НА ОСТЕОПОРОЗ

Monleon Getino A, et al.
Абстракт №P658.

В 2018 г. в 6 городах Евросоюза (Барселона, Брюссель, Мюнхен, Ницца, Римини, Цюрих) прошли однодневные профилактические мероприятия с целью повышения осведомленности населения о значении раннего выявления заболеваний. У участников был рассчитан риск большого остеопоротического перелома (БОП), 10-летний абсолют-

ный риск перелома по шкале FRAX (без учета МПК) и риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Из числа граждан, зарегистрировавшихся на мероприятие, 2241 человек прошли оценку по шкале FRAX, 68% из них составили женщины. Примерно 16% ($n = 332$) участников имели высокий риск БОП. Наиболее подверженными риску участниками были женщины (95%), особенно старше 65 лет (93%). По итогам большинство участников (87%) полностью согласились с тем, что подобные мероприятия помогут контролировать здоровье и предотвратить развитие болезней. Также участники выразили инициативу на получение учебных материалов и советов в Интернет, а также пообещали обязательно быть участниками последующих программ.

Учитывая данные о принадлежности женщин старше 65 лет к группе высокого риска развития переломов, крайне важны информирование пациентов, своевременное выявление изменений и надлежащее лечение остеопороза.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИА У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ В ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРЕЛОМОВ И ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В БОЛГАРИИ

Monov S, et al. Абстракт №P856.

В проспективном исследовании наблюдали за женщинами в возрасте 70 лет и старше, у которых был диагностирован остеопороз и высокий риск развития переломов ($FRAX \geq 3\%$ для бедренной кости или $\geq 20\%$ для большого остеопоротического перелома). Женщины получали минимум одну инъекцию Пролиа, после которой их наблюдали в течение 24 мес. Пациентки расценивались как приверженные к лечению, если они получали инъекцию Пролиа каждые 6 месяцев $\pm$ 60 дней после последней инъекции. В исследование было включено 250 женщин со средним сроком наблюдения 730 дней. Их средний возраст составил 75,8 года ($SD = 4,2$), средний балл по шкале FRAX 13,1 ($SD = 8,6$) для проксимального отдела бедра и 26,1 ($SD = 9,5$) для большого остеопоротического перелома. Из них 18,8% женщин ранее получали терапию по поводу постменопаузального остеопороза, а 41,6% женщин имели переломы. Результаты во время последующего наблюдения показали, что 42 женщины (16,8%) прекратили прием препарата Пролиа по финансовой причине (25/42 [59,5%]), т.к. требовалась доплата в размере 50% стоимости препарата, а другие не смогли находиться под наблюдением в необходимый период (8/42 [19,0%]). Определена приверженность к лечению Пролиа, через 12 мес — 98%, через 18 мес — 92,4%, и 84,4% — через 24 мес. Она будет сохраняться и через 12 месяцев, и через 24 мес.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ИЗ ШКАЛЫ FRAX В ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ. ДАННЫЕ ИЗ 8 ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН

McCloskey E, et al. Абстракт №P1022.

Предметом этого исследования стала проверка распространенности факторов риска по шкале FRAX® среди

европейских женщин в возрасте ≥ 70 лет в условиях первичной медико-санитарной помощи, а также оценка универсальности диагностики остеопороза и схем лечения.

Данные были собраны из анкет, заполненных пациентами самостоятельно, и заключений медицинских работников. Первоначальная основная цель заключалась в оценке необходимости «каникул» в лечении пациентов с повышенным риском перелома. Нужно сказать, что в этом конкретном анализе сообщается о распространенности факторов риска FRAX® в восьми странах-участницах (Бельгия, Франция, Германия, Ирландия, Польша, Словакия, Швейцария, Великобритания).

В период с марта по октябрь 2018 г. в исследование было включено 3798 пациентов, из которых более 500 женщин из каждой страны. Исключением была Швейцария, количество отобранных женщин составило 205.

Фактором риска, о котором чаще всего сообщали, был предшествующий перелом: от 27,3% во Франции до 46,8% в Швейцарии. Второй по частоте встречаемости оказалась генетическая предрасположенность: перелом шейки бедра у родителей встречался от 7,0% в Ирландии до 13,8% во Франции. Третий, но не по значимости, фактор — курение. Курение стало более распространенным фактором риска, чем потребление ≥ 3 единиц алкоголя в день.

10-летняя вероятность перелома бедра и вероятность большого остеопоротического перелома (без МПК) была одинаковой в большинстве стран; при этом распространенность установленного диагноза «Остеопороз» значительно варьировала: например, двукратное различие между Польшей (15,0%) и Швейцарией (30,25%).

По результатам проведенного анализа стало ясно, что факторы риска FRAX различаются в зависимости от географического положения, хотя некоторые различия оказались меньше ожидаемых. Также не было выявлено четкой связи между диагнозом остеопороза и преобладанием одного из факторов риска, что свидетельствует о необходимости информирования населения об остеопорозе уже при оказании медицинской помощи в первичном звене.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРЕЛОМОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА В ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

McCloskey E, et al. Абстракт №P1023.

Предметом изучения данного исследования стала оценка влияния перерыва в лечении остеопороза в соответствии с наличием определенных факторов риска среди женщин от 70 лет и старше с высоким риском перелома (определяющим были предшествующий перелом в анамнезе и МПК $\leq -2,5$ SD по Т-критерию/превышение пороговых значений FRAX, установленных в конкретной стране) в Европейской системе организации медицинской помощи на уровне первичного звена.

В исследование были включены женщины, которые обращались за медицинской помощью по любому вопросу. Данные были собраны из анкет, заполненных пациентами самостоятельно, и заключений медицинских работников. Из 3798 пациентов у 55% был выявлен высокий риск развития переломов, 21% имели установленный диагноз остеопороза, 48% находились в верхних пределах шкалы FRAX, 25% участникам проведена рентгенситометрия, 8% имели МПК $\leq -2,5$ SD по Т-критерию, а 32% имели предшествующий перелом в анамнезе.

Как выяснилось, большинство пациентов с остеопорозом, имеющих высокий риск развития переломов, не получали лечение, однако если лечение было инициировано, перерывы в терапии были реже.

К сожалению, в первичной медико-санитарной помощи есть большие пробелы в профилактике и лечении остеопороза у населения в целом с различными факторами риска, а терапия назначается только при постановке диагноза «остеопороз» и при определении выраженного снижения МПК. В таких случаях частота назначения лечения остеопороза выше.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ В ИСПАНИИ

Casado E, et al. Абстракт №P1092.

Данное исследование было направлено на достижение консенсуса междисциплинарных экспертов по вторичной профилактике остеопоротических переломов в Испании. Был разработан двухэтапный метод экспертных оценок и разослан 102 экспертам по костям. Онлайн-анкетирование оценивало ситуацию по трем составляющим: настоящее, т.е. текущая ситуация, желаемое, т.е. оптимальная ситуация, и ожидаемое, возможность реализации. Консенсус определялся получением согласия/несогласия более 75%, а пункты, по которым консенсус не был достигнут в первом раунде, переносились во второй раунд.

По итогам 73,5% экспертов прошли первый раунд, 92,0% участвовали во втором. Наиболее распространенными специальностями были: ревматологи (24%), врачи первичного звена (21,3%) и гериатры (14,7%).

По итогам консенсус был достигнут по 100% вопросам, связанных с оптимальной ситуацией, 58,1% — относительно ожидаемых результатов. Основные вопросы, которые необходимо исправить в будущем: оформление медицинской документации в едином формате, налаженная взаимопомощь врачей первичного звена и специалистов из стационаров и систематический мониторинг соблюдения режима лечения.

Усилия клиницистов и организационных работников должны быть сосредоточены на тех вопросах, которые вызывают значимые расхождения между текущей и ожидаемой ситуацией, что приведет к наибольшей вероятности успеха после внедрения.

