

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

ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 24 №1 2021
2021 VOL. 24 ISS. 1

OSTEOPOROSIS AND BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteo-endojournals.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. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н. профессор Марова Евгения Ивановна
тел. +7 499 124-34-22, 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. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

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

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатных 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 05.07.2021 г.

Подписано в печать 17.08.2021 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 24, №1

Январь-Март

2021

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)

Древаль 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)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
<p>Д.А. Лебедев, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, М.А. Кокина, А.Л. Григорьева, А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК</p>	4	<p>Lebedev D.A., Timkina N.V., Karonova T.L., Andreeva A.T., Kokina M.A., Grigorieva A.L., Babenko A.Y., Grineva E.N. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON PHOSPHORUS AND CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH PRESERVED KIDNEY FUNCTION</p>
<p>Н.О. Ховасова, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Е.Н. Дудинская, В.И. Мороз ПОЛИПРАГМАЗИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ</p>	10	<p>Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Moroz V.I. POLYPHARMACY IN ELDERLY PATIENTS WITH FALLS</p>
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
<p>Е.Ю. Дьячкова, Д.О. Трифонова, М.О. Ибадулаева, Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев, С.В. Тарасенко ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ</p>	19	<p>Diachkova E.Y., Trifonova D.O., Ibadulaeva M.O., Runova G.E., Fadeyev V.V., Tarasenko S.V. VITAMIN D IMBALANCE EFFECTS ON DENTOALVEOLAR SYSTEM: A REVIEW</p>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
<p>Л.Я. Рожинская, А.С. Пушкарева, Е.О. Мамедова, В.П. Богданов, В.В. Захарова, В.А. Иоутси, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко ПАРАТГОРМОН-НЕЗАВИСИМАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ И ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ У ПАЦИЕНТА С НЕФРОЛИТИАЗОМ И НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФЕКТА ГЕНА CYP24A1</p>	26	<p>Rozhinskaya L.Y., Pushkareva A.S., Mamedova E.O., Bogdanov V.P., Zakharova V.V., Ioutsi V.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A. PARATHYROID HORMONE-INDEPENDENT HYPERCALCEMIA AND HYPERCALCIURIA OF A PATIENT WITH NEPHROLITHIASIS AND NEPHROCALCINOSIS AND IMPAIRED VITAMIN D METABOLISM DUE TO A DEFECT IN THE CYP24A1 GENE</p>
ЮБИЛЕЙ		ANNIVERSARY
<p>К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИВАНА ИВАНОВИЧА ДЕДОВА</p>	34	<p>IVAN I. DEDOV (ON THE OCCASION OF HIS 80TH BIRTHDAY)</p>

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК



© Д.А. Лебедев¹, Н.В. Тимкина¹, Т.Л. Каронова¹, А.Т. Андреева¹, М.А. Кокина¹, А.Л. Григорьева², А.Ю. Бабенко¹, Е.Н. Гринева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. А.А. Алмазова, Институт эндокринологии, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая ревматологическая больница №25, Санкт-Петербург, Россия.

Обоснование. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГТ2) являются сахароснижающими препаратами и зарегистрированы для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2). В ходе клинических исследований данных препаратов были получены доказательства повышенного риска переломов и влияния на уровни фосфора, витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ).

Цель. В связи с этим целью данного исследования было изучить влияние наиболее селективного ИНГТ2 эмпаглифлозина на параметры фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с СД2 и сохранной функцией почек.

Материалы и методы. Тридцать девять пациентов с СД2 получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг в дополнение к сахароснижающим препаратам в течение 12 нед. Перед началом лечения была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) с оценкой трабекулярного костного индекса (ТКИ). В начале и в конце исследования оценивали концентрацию фосфора (P), общего (oCa) и ионизированного кальция (Ca⁺⁺), фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), 25(OH)D и ПТГ.

Результаты. По результатам DXA только у 2 пациентов имел место остеопороз, у 10 (25,6%) пациентов показатели минеральной плотности кости (МПК) были ниже 1,35 г/см² по шкале ТКИ. На фоне лечения эмпаглифлозином в течение 12 нед было получено значимое увеличение ФРФ-23. По сравнению с исходным уровнем не было получено статистически значимых различий в концентрациях P, oCa, Ca⁺⁺, ПТГ и 25(OH)D через 12 нед лечения. Уровень ФРФ-23 не коррелировал с уровнем скорости клубочковой фильтрации ни до, ни после лечения ($r=0,31$, $p=0,27$ и $r=0,39$, $p=0,55$ соответственно). Кроме того, исходный уровень МПК с поправкой на ТКИ и исходный уровень 25(OH)D не коррелировали с концентрациями Ca, P, ФРФ-23 и ПТГ ($p>0,05$).

Заключение. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали влияние эмпаглифлозина на увеличение уровня ФРФ-23 без значительного изменения концентрации фосфора, кальция, 25(OH)D и ПТГ после 12 нед лечения у пациентов с СД2 и сохраненной функцией почек. Полученные данные подтвердили необходимость оценки ТКИ у больных СД2 для получения дополнительной информации о качестве костной ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; эмпаглифлозин; кальций; фактор роста фибробластов-23.

EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON PHOSPHORUS AND CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH PRESERVED KIDNEY FUNCTION

© Denis A. Lebedev¹, Natalia V. Timkina¹, Tatiana L. Karonova¹, Alena T. Andreeva¹, Maria A. Kokina¹, Alexandra L. Grigorieva², Alina Yu. Babenko¹, Elena N. Grineva¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Institute of Endocrinology, St. Petersburg, Russia

²Clinical Rheumatological Hospital № 25, St. Petersburg, Russia

Background: Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors (iSGLT2) are antihyperglycemic drugs approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Clinical trials with these drugs have shown evidence of an increased risk of fractures and an effect on phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone (PTH) levels.

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of the most selective iSGLT2 empagliflozin on the calcium and phosphorus metabolism in patients with T2DM and preserved kidney function.

Materials and methods: Thirty-nine T2DM patients were received empagliflozin 10 mg in addition to their antihyperglycemic drugs for 12 weeks. Before starting treatment, a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) with an assessment of the trabecular bone score (TBS) was performed. The concentration of phosphorus (P), total (tCa) and ionized calcium (Ca⁺⁺), fibroblast growth factor 23 (FGF-23), 25(OH)D and PTH were assessed.

Results: According to the DXA results, only 2 patients had osteoporosis, 10 (25.6%) patients had bone mineral density (BMD) values below 1.35 g/cm² on the TCI scale. Treatment with empagliflozin for 12 weeks was lead to significant increase in FGF-23. Compared to the baseline level, there were no statistically significant differences in the concentrations of P, oCa, Ca⁺⁺, PTH and 25(OH)D after 12 weeks of treatment. The level of FGF-23 did not correlate with the level of glomerular filtration rate either before or after treatment ($r = 0.31$, $p = 0.27$ and $r = 0.39$, $p = 0.55$, respectively). In addition, baseline BMD adjusted for TBS and baseline 25(OH)D did not correlate with Ca, F, FGF-23, and PTH concentrations ($p>0.05$).



Conclusion: Thus, empagliflozin has increased the level of FGF-23 without significant changes in the concentration of phosphorus, calcium, 25 (OH) D, and PTH after 12 weeks of treatment in patients with T2DM and preserved renal function. The obtained data confirmed the necessity to assess the TBS in patients with T2DM, because it provides additional information on the quality of bone tissue.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; empagliflozin; calcium; fibroblast growth factor-23.

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют повышенный риск переломов в связи со множеством причин, таких как гипергликемия, хронические микрососудистые осложнения, дефицит витамина D, повышенный риск падений и использование некоторых сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионы) [1–2]. Кроме того, инсулинорезистентность, хроническое вялотекущее воспаление и образование конечных продуктов гликирования оказывают значительное влияние на изменения структуры костей и последующий риск переломов [3]. Данные различных исследований свидетельствуют о том, что СД2 увеличивает риск переломов при более высоких значениях минеральной плотности костной ткани (МПК), нежели в общей популяции [4–5]. Однако оценка МПК не может полностью продемонстрировать изменения, происходящие в трабекулярной части костной ткани, в связи с чем был предложен новый способ оценки состояния кости — трабекулярный костный индекс (ТКИ) [6]. В некоторых исследованиях сообщалось о снижении показателя ТКИ у пациентов с СД2 даже при нормальных показателях МПК [7–9].

В последние годы у больных СД2 все большее внимание уделяется влиянию антигипергликемических препаратов на состояние костей. В октябре 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение о возможном риске переломов, связанных с приемом канаглифлозина [10]. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ИНГТ2) являются широко используемыми сахароснижающими препаратами, которые ингибируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных извитых канальцах нефронов и снижают уровень глюкозы в крови инсулиннезависимым путем [11]. Данные по улучшению сердечно-сосудистых исходов и замедлению прогрессирования хронической болезни почек на фоне терапии ИНГТ2 позволяют поставить данную группу препаратов на первое место при выборе сахароснижающей терапии [12–14]. Несколько ИНГТ2, включая канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, доступны во многих странах, включая Российскую Федерацию.

Результаты проведенных клинических исследований показали, что, несмотря на наличие плеiotропных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы и почек, на фоне терапии ИНГТ2 возможно повышение уровня фосфора (P) в сыворотке крови, а использование канаглифлозина может быть ассоциировано даже с повышением риска переломов [15–17]. Дополнительно к этому результаты рандомизированного перекрестного исследования у здоровых людей продемонстрировали, что канаглифлозин оказывает влияние на уровень фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D) и паратиреоидного гормона (ПТГ) [18].

Стоит отметить, что канаглифлозин влияет не только на натрий-глюкозные ко-транспортеры 2-го типа (НГТ2), но и на рецепторы 1-го типа тоже. Тем не менее в последнем исследовании канаглифлозина CREDENCE не было получено данных об увеличении числа переломов костей при приеме канаглифлозина по сравнению с плацебо [19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было изучить влияние наиболее селективного и широко используемого ИНГТ2, эмпаглифлозина, на параметры фосфорно-кальциевого обмена у больных СД2 с сохраненной функцией почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова, проведение денситометрии осуществлялось на базе Ревматологической больницы №25.

Время исследования. Исследование проводилось в 2018–2019 гг.

Критерии включения: женщины или мужчины в возрасте от 45 до 65 лет; диагноз СД2 установлен не менее 1 года назад; уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,5–10,0%; стабильная сахароснижающая терапия в течение 12 нед до включения в исследование.

Критерии исключения: острые заболевания или обострение хронических заболеваний на момент скрининга; анамнез рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей; сердечно-сосудистое событие в течение последних 6 мес; хроническая болезнь почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по данным СКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м²); первичный гиперпаратиреоз; прием диуретиков; терапия пиоглитазоном или инсулинотерапия; ревматологические заболевания и прием глюкокортикостероидов.

Дизайн исследования

Исследование было одноцентровым, с проспективным наблюдением пациентов.

Методы

Перед началом лечения для всех пациентов был рассчитан 10-летний риск перелома шейки бедра и основных остеопоротических переломов при помощи шкалы FRAX. При расчете риска по шкале FRAX использовалась МПК шейки бедра без учета ТКИ. В связи с наличием у пациентов СД использовалась поправка в виде ревматоидного артрита. Оценка риска проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [20]. Также была

проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), включая измерение ТКИ. Лабораторно оценивались уровни HbA_{1c} (Bio-Rad, США), креатинина, P, общего (oCa) и ионизированного кальция (Ca⁺⁺) (Architect с4000 (Abbott, США)), ФРФ-23 (набор для ELISA FGF-23 (С-конец) BI-20702), 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) (Abbott Architect 8000) и ПТГ (Biomerica, США). Образцы крови забирались утром натощак в начале и в конце 12-недельного периода лечения.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25%; 75% квантили), категориальные данные представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений n (%).

Сравнение исходных данных и данных последующего наблюдения проводилось с использованием критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. А.А. Алмазова (№020419 от 09 апреля 2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики 39 пациентов и динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена представлены в таблицах 1 и 2. Медиана HbA_{1c} составила 8,9% (8,1; 9,4), ИМТ — 29,1 кг/м² (27,5; 34,9). Большинство

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение, Me [25; 75]
Возраст, лет	57,5 [47,4; 62,8]
Женский пол, n (%)	23 (58,9)
Мужской пол, n (%)	16 (41,1)
Длительность СД2, лет	8,7 [4,3; 10,6]
ИМТ, кг/м ²	29,1 [27,5; 34,9]
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	31 (76,9)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	91,4 [74,3; 106,1]
HbA _{1c} , %	8,9 [8,1; 9,4]
T-критерий (L _I -L _{IV}), SD	-0,8 [-0,2; -1,7]
МПК, L _I -L _{IV} , г/см ²	1,26 [1,04; 1,38]
T-критерий (шейка бедра), SD	-0,6 [-0,1; -1,5]
МПК, шейка бедра, г/см ²	0,98 [0,86; 1,06]
10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра, %	7,9% [4,8; 10,3]
10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, %	0,7% [0,3; 1,5]

Примечание. СД2 — сахарный диабет тип 2; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; L_I-L_{IV} — поясничные позвонки I-IV.

Таблица 2. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 2 типа до и через 12 недель лечения эмпаглифлозином

Показатели	Исходно Me [25; 75]	Через 12 недель лечения Me [25; 75]	p-значение
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,08 [0,85; 1,26]	1,13 [0,91; 1,29]	0,059
Общий кальций, ммоль/л	2,31 [2,22; 2,49]	2,34 [2,26; 2,46]	0,51
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,19 [1,06; 1,30]	1,22 [1,11; 1,28]	0,73
Паратгормон, пг/мл	41,2 [35,3; 61,2]	44,1 [33,5; 62,2]	0,41
ФРФ-23, пмоль/л	1,85 [1,15; 2,64]	2,21 [1,37; 2,87]	0,015
25(OH)D, нг/мл	19,9 [12,8; 26,8]	20,7 [14,4; 27,1]	0,68
Обеспеченность витамином D			
Норма, n (%)	5 (12,8)	6 (15,4)	0,35
Недостаток, n (%)	25 (64,1)	26 (66,6)	
Дефицит, n (%)	9 (23,1)	7 (18)	

Примечание. ФРФ-23 — фактор роста фибробластов-23; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D.

пациентов имели длительность диабета более 4 лет и получали комбинированную сахароснижающую терапию — метформин и препараты группы сульфонилмочевины или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Рассчитанная по шкале FRAX 10-летняя вероятность перелома шейки бедра и 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов составили 0,7% (0,3; 1,5) и 7,9% (4,8; 10,3) соответственно, что свидетельствовало о низком риске переломов у больных СД2. По результатам DXA, проведенной у всех больных, только у 2 пациентов диагностирован остеопороз, в то время как значение ТКИ ниже 1,35 г/см² выявлено у 10 пациентов.

Через 12 нед лечения эмпаглифлозином наблюдалось значимое снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем — 8,1 (7,6; 8,5) и 8,9 (8,1; 9,4)%, $p=0,005$, а также снижение ИМТ — 27,1 (24,9; 29,6) и 29,1 (27,5; 34,9) кг/м², $p=0,0019$. Показатель СКФ значимо не изменился за время лечения и составил соответственно 91,4 (74,3; 106,1) и 93,2 (76,3; 104,2) мл/мин/1,73/м² ($p=0,4$). Медиана показателя Ca⁺⁺ в сыворотке крови в начале лечения составила 1,19 (1,06; 1,32) ммоль/л, P в сыворотке крови — 1,02 (0,78; 1,26) ммоль/л. Уровень ПТГ был в пределах референсных значений у всех пациентов, хотя 74,4% из них имели недостаточность или дефицит витамина D (см. табл. 2).

Наблюдалось незначительное увеличение уровня P крови через 12 нед лечения по сравнению с исходными данными, однако изменения не достигли статистической значимости. Вместе с тем на фоне лечения отмечалось значимое увеличение уровня ФРФ-23. По сравнению с исходным уровнем не было получено статистически значимой динамики концентраций Ca⁺⁺, оСа, ПТГ и 25(OH)D через 12 нед лечения.

Корреляционный анализ не выявил связи между ФРФ-23 и уровнем СКФ ни до, ни после лечения ($r=0,31$, $p=0,27$ и $r=0,39$, $p=0,55$ соответственно). Также не выявлено корреляций между показателем МПК с поправкой на ТКИ и исходным уровнем 25(OH)D с такими показателями, как общий кальций, P, ФРФ-23 и ПТГ ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В исследование были включены пациенты с СД2, с сохранной функцией почек, получающие комбинированную терапию наиболее часто встречающимися таблетированными сахароснижающими препаратами. Несмотря на то что данная группа пациентов составляет большой процент среди всех пациентов с СД2, в исследовании не оценивались показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на монотерапии метформином и у пациентов, получающих инсулинотерапию.

Сопоставление с другими публикациями

Известно, что ИНГТ2, блокируя НГТ2 в проксимальных канальцах почек, способствуют увеличению экскреции глюкозы с мочой и снижению уровня глюкозы в крови [11]. В настоящее время отсутствуют данные по экспрессии НГТ2 в остеобластах или остеокластах. Взятые вместе, эти данные указывают на то, что ингибирование НГТ2 вряд ли будет играть важную функциональную роль в костной ткани. Считается, что ИНГТ2 в силу своих

особенностей способны увеличивать транспорт фосфора через натрий-фосфатные ко-транспортеры в проксимальных канальцах почек [21]. Увеличение концентрации P крови приводит к компенсаторному повышению уровня ФРФ-23, синтезирующегося в остеоцитах и являющегося, как известно, основным регулятором данного электролита, и в конечном итоге — к фосфатурии [22]. С другой стороны, повышение ФРФ-23 может оказывать негативное влияние на уровень 1,25(OH)₂D в виде его снижения, в долгосрочной перспективе приводя к снижению МПК [23]. Тем не менее, учитывая доклинические и клинические данные, сегодня пока рано говорить о клинически значимом влиянии повышения уровня ФРФ-23 [24] на фоне приема ИНГТ2. Так, после 12 нед лечения мы не наблюдали значимого повышения уровня ПТГ, однако в некоторых других исследованиях лечение ИНГТ2 приводило к его повышению [16, 17]. Различия в полученных данных могут быть связаны с разными популяциями пациентов и длительностью наблюдений, что требует продолжения исследований в данной области.

В нашем исследовании мы подтвердили предыдущие наблюдения и показали, что ИНГТ2 оказывают влияние на показатели фосфорно-кальциевого обмена: так, на фоне лечения эмпаглифлозином наблюдались значимое увеличение концентрации ФРФ-23 и тенденция к увеличению концентрации фосфора в сыворотке крови. Концентрации кальция, ПТГ и 25(OH)D остались неизменными на фоне лечения эмпаглифлозином. Наши результаты частично согласуются с данными исследования, проведенного у здоровых добровольцев, в котором канаглифлозин в дозе 300 мг/сут повышал уровни ФРФ-23 и ПТГ [18]. Дополнительно Blau et al. показали, что терапия канаглифлозином ассоциирована со снижением концентрации активной формы витамина D — дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D). В нашем исследовании мы не оценивали уровень 1,25(OH)₂D, однако, судя по данным других исследований, снижение концентрации 1,25(OH)₂D является незначительным и отмечается лишь в течение первых нескольких часов после приема препарата [17, 25], существенно не претерпевая изменений в более поздние сроки. Сохраняются ли эти изменения после длительного лечения ИНГТ-2 и остается ли связь с повышением уровня ФРФ-23, до настоящего времени остается неизвестным. Аналогичным образом, de Jong и соавт. показали, что другой сахароснижающий препарат этой группы, дапаглифлозин, также увеличивает уровни P, ПТГ и ФРФ-23 в сыворотке крови у пациентов с СД2 и начальными стадиями хронической болезни почек [17].

Результаты проведенного исследования подтвердили тот факт, что пациенты с СД2 в большинстве случаев имеют низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови и нормальные показатели МПК по результатам DXA. Вместе с тем определение показателя ТКИ позволяет диагностировать снижение качества костной ткани у 25,6% пациентов. Согласно результатам проведенных исследований, ТКИ является независимым предиктором риска переломов [26–29]. Кроме этого, есть подтверждение того, что у больных СД2 показатель ТКИ ниже, чем у лиц без диабета, что позволяет рекомендовать его оценку в клинической практике для расчета риска переломов у пациентов с диабетом [30].

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость полученных результатов требует уточнения в ходе дальнейших исследований, поскольку до конца не ясно, насколько длительно сохраняются выявленные изменения и влияют ли они на конечные точки.

Ограничения исследования

У проведенного исследования есть ряд ограничений, таких как небольшое количество субъектов исследования, небольшая продолжительность наблюдения и отсутствие контрольной группы. Кроме того, в ходе исследования не контролировалось потребление фосфатов с пищей, а также не проводилась оценка концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Направления дальнейших исследований

Требуется дальнейшее проведение исследований на больших выборках с контрольной группой как у пациентов с СД2 и сохранной функцией почек, так и у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования терапия эмпаглифлозином у больных СД2 с сохранной функцией

почек на протяжении 12 нед была ассоциирована с увеличением концентрации ФРФ-23 без значимого влияния на уровни P, Ca, $25(\text{OH})\text{D}$ и ПТГ. Поскольку вопрос о развитии переломов не является класс-эффектом ИНГТ2, клиническое значение таких изменений требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ № 17-75-30052, Государственного задания №18.

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

Участие авторов. Лебедев Д.А. — анализ полученных данных, написание текста; Тимкина Н.В. — сбор и обработка материалов; Каронова Т.Л. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Андреева А.Т. — сбор и обработка материалов; Кокина М.А. — сбор и обработка материалов; Григорьева А.Л. — сбор и обработка материалов; Бабенко А.Ю. — концепция и дизайн исследования; Гринева Е.Н. — анализ полученных данных, написание текста.

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

- Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2231-2237. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1759>.
- Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(10):2238-2246. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3660-2>
- Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1615735>
- Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57(10):2057-2065. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3289-6>
- Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type 2 Diabetes as Skeletal Complications of Inadequate Glucose Control: The Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1619-1628. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1188>
- Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014;47(2):435-448. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0280-4>
- Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, et al. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX® in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(5):951-957. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0634-2>
- Zhukouskaya VV, Ellen-Vainicher C, Gaudio A, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3212-0>
- Andreeva A, Burmistrova D, Grigorieva A, et al. Bone mineral density and 10-year probability of fractures in type 2 diabetic patients with different vitamin D status. *Endocr Abstr*. 2019;63:484. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.63.P484>
- US Food and Drug Administration. Safety alert on canagliflozin, issued on Oct 10, 2015. [cited 29 July 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm461876.htm>
- Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(5):457-466. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12244>
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368-375. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030278>
- Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtjan J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6):e2903. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2903>
- Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1375-1385. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1174841>
- de Jong MA, Petykiv SI, Laverman GD, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):66-73. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04530418>
- Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*. 2018;3(8):1-14. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99123>
- Perkovic J, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392-426. [Mel'nicenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2018;63(6):392-426. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>

21. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I–III Clinical Trials. *Adv Ther.* 2017;34(7):1707-1726. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0573-0>
22. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZhE, Tsoriev TT, et al. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;18(1):28-37. (In Russ.)].
23. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):8-10. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70227-X)
24. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(5):276-286. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.218>
25. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obes Metab.* 2012;14(11):990-999. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x>
26. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2762-2769. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.499>
27. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-948. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
28. Greendale GA, Huang M, Cauley JA, et al. Premenopausal and early postmenopausal trabecular bone score (TBS) and fracture risk: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Bone.* 2020;140:115543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115543>
29. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology.* 2020;59(7):1574-1580. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez464>
30. Holloway KL, De Abreu LLF, Hans D, et al. Trabecular Bone Score in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(1):32-40. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0330-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лебедев Денис Андреевич [Denis A. Lebedev]**; адрес: 194156, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: 15 Parkhomenko street, Russia, St. Petersburg, 194156]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-1331>; eLibrary SPIN: 3588-2999; e-mail: doctorlebedev11@gmail.com

Тимкина Наталья Владимировна [Natalia V. Timkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Андреева Алена Тимуровна [Alena T. Andreeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>; eLibrary SPIN: 6051-7214; e-mail: arabicaa@gmail.com

Кокина Мария Александровна [Maria A. Kokina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2882-9406>; e-mail: mapillika@yandex.ru

Григорьева Александра Леонидовна [Alexandra L. Grigorieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0888-8991>; e-mail: alexagri@mail.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор [Alina Yu. Babenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 19.03.2021. Одобрена к публикации: 18.06.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лебедев Д.А., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Кокина М.А., Григорьева А.Л., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Влияние эмпаглифлозина на фосфорно-кальциевый метаболизм у больных сахарным диабетом 2 типа с сохранной функцией почек // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12718>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lebedev DA, Timkina NV, Karonova TL, Andreeva AT, Kokina MA, Grigorieva AL, Babenko AYU, Grineva EN. Effect of empagliflozin on phosphorus and calcium metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with preserved kidney function. *Osteoporosis and bone diseases.* 2021;24(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12718>

ПОЛИПРАГМАЗИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ

© Н.О. Ховасова^{1,2*}, А.В. Наумов^{1,2}, О.Н. Ткачева¹, Е.Н. Дудинская^{1,3}, В.И. Мороз^{1,2}¹Кафедра болезней старения ФДПО РНИМУ им. Пирогова, Москва²Лаборатория заболеваний костно-мышечной системы, РГНКЦ, Москва³Лаборатория возрастных метаболических и эндокринных нарушений, РГНКЦ, Москва

Обоснование. Падения в пожилом возрасте — многофакторный синдром. Одним из модифицируемых факторов является полипрагмазия. Для обоснованной коррекции полипрагмазии в гериатрии используются STOPP/START-критерии.

Цель. Оценка распространенности полипрагмазии, анализ и коррекция фармакотерапии с помощью STOPP/START-критериев у пациентов с падениями.

Материалы и методы. В исследование включены 655 госпитализированных в гериатрическое отделение пациентов старше 60 лет, которые были разделены на две группы. 1 группа (n=332, 50,7%) — пациенты с 1 и более падений за год, 2 группа (n=323, 49,3%) — пациенты без падений. Выполнен анализ получаемой терапии до госпитализации. После чего на основании показаний, противопоказаний, STOPP/START-критериев у пациентов с синдромом падений проводилась коррекция лекарственной терапии.

Результаты. На амбулаторном этапе пациенты 1 группы принимали 4,5±2,18 препарата, пациенты 2 группы — 4,3±2,6. Полипрагмазия диагностирована у 150 (45,2%) пациентов с падениями и у 122 (37,8%) пациентов без падений. Пациенты с падениями достоверно чаще (p<0,05) получали снотворные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однофакторный анализ продемонстрировал, что падения ассоциированы с приемом НПВП (отношение шансов (ОШ) 2,15; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38–3,35; p=0,001) и снотворных препаратов (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,02–4,02; p=0,047). У пациентов с падениями проведены аудит и коррекция лекарственной терапии: у 108 (32,5%) пациентов количество назначенных препаратов было уменьшено, у 165 (49,7%) — увеличено, а у 59 (17,8%) — не изменилось. Пациентам с падениями чаще были назначены статины, противодementiaльные препараты, антиконвульсанты и антидепрессанты как компоненты обезболивающей терапии при хроническом болевом синдроме, препараты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата для лечения остеоартрита, препараты кальция и антирезорбтивная терапия у пациентов с остеопорозом, противоанемические препараты. Всем пациентам был назначен витамин D. Реже назначались антиагреганты, дигоксин, снотворные препараты, ноотропы, НПВП. Отдельно были проанализированы STOPP/START-критерии и их частота у пациентов с синдромом падений. Всего выявлен 141 случай потенциально не рекомендованных, но назначенных лекарственных препаратов. Наиболее часто STOPP-критерии касались назначения НПВП (n=53, 37,6%) и ацетилсалициловой кислоты (n=62, 44%). Также было выявлено 458 случаев потенциально рекомендованных, но не назначенных лекарственных препаратов. Наиболее часто START-критерии касались неназначения витамина D и статинов.

Заключение. Почти половина пожилых пациентов с синдромом падений имеют полипрагмазию. Эти пациенты чаще принимают снотворные препараты и НПВП. При аудите догоспитальной лекарственной терапии STOPP-критерии наиболее часто касались назначения НПВП и ацетилсалициловой кислоты, а START-критерии выявили отсутствие назначения витамина D и статинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: падения; полипрагмазия; гериатрический синдром; STOPP/START-критерии.

POLYPHARMACY IN ELDERLY PATIENTS WITH FALLS

© Natalia O. Khovasova^{1,2*}, Anton V. Naumov^{1,2}, Olga N. Tkacheva¹, Ekaterina N. Dudinskaya^{1,3}, Victoriya I. Moroz^{1,2}¹Department of diseases of aging of The Pirogov Russian National Research Medical University²Laboratory of the Musculoskeletal System Diseases, Russian Gerontology Clinical Research Center³Laboratory of Age-related Metabolic Endocrine Disorders Russian Gerontology Clinical Research Center

Background: Falls in elderly—a multifactorial syndrome. One of the modifiable factors is polypharmacy. STOPP/START criteria are used for correction of polypharmacy in geriatrics.

Aim: Assessment of the prevalence of polypharmacy, analysis and correction of pharmacotherapy using STOPP/START criteria in patients with falls.

Materials and methods: The study included 655 patients hospitalized in the geriatric department over 60 years of age, who were divided into two groups. Group 1 (n=332, 50.7%)—patients with 1 or more falls, group 2 (n=323, 49.3%)—patients without falls. The analysis of the received therapy before hospitalization was performed. After that, based on the indications, contraindications and STOPP/START criteria, drug therapy was corrected in patients with falls.

Results: Patients of group 1 took 4.5±2.18 drugs, group 2—4.3±2.6. Polypharmacy was diagnosed in 150 (45.2%) patients with falls and in 122 (37.8%) patients without falls. Patients with falls were more likely to receive sleeping pills, NSAIDs. Univariate



analysis showed that falls were associated with NSAIDs (OR 2.15, 95% CI 1.38–3.35, $p=0.001$) and sleeping pills (OR 2.03, 95% CI 1.02–4.02, $p=0.047$). An audit and correction of therapy was performed: in 108 (32.5%) patients the number of prescribed drugs was reduced. Patients with falls were prescribed statins, antidementia drugs, anticonvulsants and antidepressants as components of therapy for chronic pain syndrome, chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for the treatment of osteoarthritis, calcium and antiresorptive therapy, antianemic drugs, vitamin D. Antiplatelet agents, digoxin, sleeping pills and NSAIDs were less frequently prescribed. STOPP/START criteria and their frequency in patients with falls were analyzed. 141 cases of potentially non-recommended but prescribed medications were identified. STOPP criteria were for the administration of NSAIDs ($n=53$, 37.6%) and acetylsalicylic acid ($n=62$, 44%). There were 458 cases of potentially recommended but not prescribed medications. The most common START criteria were not for the administration of vitamin D and statins.

Conclusion. Half of elderly patients with falls have polypharmacy. These patients are more likely to take sleeping pills and NSAIDs. STOPP criteria most often concerned the appointment of NSAIDs and acetylsalicylic acid, and the START criteria revealed the absence of the appointment of vitamin D and statins.

KEYWORDS: falls; polypharmacy; geriatric syndrome; STOPP/START criteria.

ОБОСНОВАНИЕ

Падения в пожилом возрасте — многофакторный синдром, который складывается из сложного взаимодействия биологических, поведенческих, средовых и социально-экономических факторов [1]. Все эти факторы можно разделить на немодифицируемые (например, пожилой возраст, пол, деменция) и модифицируемые (например, ортостатическая гипотония, дефицит витамина D, анемия). Одним из серьезных модифицируемых факторов риска падений является полипрагмазия — одновременное назначение большого количества лекарственных средств. Наиболее часто речь идет о назначении 5 и более лекарственных препаратов [2, 3]. При этом чем большее количество лекарственных средств принимает пациент, тем выше риск падений [4].

Полипрагмазия, помимо повышения риска падений и переломов, ассоциирована с такими гериатрическими синдромами, как депрессия, снижение физического функционирования, когнитивные нарушения, делирий [5, 6]. Хорошо известно, что полипрагмазия приводит к увеличению частоты лекарственных взаимодействий: чем больше количество принимаемых препаратов, тем чаще развиваются лекарственные взаимодействия [7]. Кроме того, данные исследований последних лет демонстрируют повышение риска смерти от любых причин у пациентов с полипрагмазией: прием 5 лекарственных препаратов ассоциирован с повышением риска смерти в 1,31 раза, а прием 10 и более лекарственных препаратов — в 1,96 раза [8].

Очевидно, что борьба с полипрагмазией является приоритетной задачей любого клинициста, а для гериатра — еще и одним из способов профилактики падений и переломов. Сегодня в арсенале врача-гериатра есть инструмент для обоснованной коррекции полипрагмазии — STOPP/START-критерии, разработанные в 2008 г. в Ирландии. STOPP-критерии — лекарственные препараты, которые не рекомендуется применять у пожилых людей, а START-критерии — лекарственные препараты, которые рекомендованы к назначению пожилым пациентам [9, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы было оценить распространенность полипрагмазии, проанализировать и провести коррекцию фармакотерапии с помощью STOPP/START-критериев у пациентов с синдромом падений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе Российского гериатрического научно-клинического центра города Москвы в период июнь 2019–февраль 2021 г.

Исследуемые популяции

Пациенты ($n=655$) старше 60 лет, госпитализированные в гериатрическое отделение. *Критерии включения:* возраст 60 лет и старше; согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* возраст менее 60 лет; отказ от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное наблюдательное проспективное исследование.

В зависимости от факта падения в течение последнего года пациенты были разделены на две группы. 1 группа (332 человек, 50,7%) — пациенты с эпизодом одного и более падений за год, 2 группа (323 человек, 49,3%) — пациенты без падений. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, семейному и социальному статусам. Также группы были сопоставимы по коморбидной патологии, распространенность которой оказалась значительной: в среднем на одного пациента приходилось 5 заболеваний (табл. 1).

Методы

У всех пациентов проводился анализ получаемой фармакотерапии до госпитализации, после чего на основании показаний, противопоказаний, STOPP/START-критериев у пациентов с синдромом падений проводилась коррекция лекарственной терапии. Полипрагмазией считался регулярный прием 5 и более лекарственных препаратов.

Статистический анализ

База данных создана в программе Microsoft Excel 2020 для MacOS. Количественные показатели приведены в виде среднего арифметического (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Нормальность распределения

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Пациенты с падениями (n=332)		Пациенты без падений (n=323)	
		%		%
Женщины	264	79,5	267	82,6
Возраст, лет	74,9±7,7		74,1±8,2	
Мужчины	68	20,5	56	17,3
Возраст, лет	78,1±8,2		76,6±9,4	
Наличие инвалидности	151	45,5	127	39,3
Семейный статус				
Женат/замужем	126	38	107	33,1
В разводе	31	9,3	36	11,1
Вдовец/вдова	161	48,5	166	51,4
Не женат/не замужняя	14	4,2	14	4,4
Проживание				
В семье	120	36,2	142	44
Одинокое	203	61,1	174	53,9
В пансионате	9	2,7	7	2,1
Индекс Чарльсон	5,7±2,2		5,7±2,1	
Количество заболеваний у одного пациента	5,3±2,2		5,5±2,1	

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях.

полученных параметров оценивалась при помощи критериев Шапиро–Уилка. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, для нормально распределенных — Т-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи однофакторного анализа, для чего использовали бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова ОСП РГНКЦ (протокол заседания № 25 от 17.06.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 655 включенных в исследование пациентов падения в течение последнего года перенесли 332 (50,7%) человека. Они составили 1 группу наблюдения. У 323 (49,3%) пациентов падений не было, эти пациенты вошли во 2 группу наблюдения.

Учитывая высокую коморбидную отягощенность, было ожидаемо, что пациенты получали большое количество лекарственных препаратов. Так, на амбулаторном этапе пациенты 1 группы принимали от 0 до 13 препаратов, медиана составила 4 (3; 6); пациенты 2 группы — от 1 до 12 препаратов, медиана — 4 (3; 6), $p = 0,402$. Данные представлены как Ме (25%; 75%).

Частота приема различного количества лекарственных препаратов представлена на рис. 1. Как видно из рис. 1, полипрагмазия была диагностирована у 150 (45,2%) пациентов с падениями и у 122 (37,8%) пациентов без падений. При этом наблюдалась закономерность: среди пациентов, принимавших три и более препарата, упавших было больше (64,8% и 54,8%, $p = 0,01$), 4 и более препарата — 77,5% и 65,6%, соответственно ($p = 0,001$).

Структура фармакотерапии на догоспитальном этапе представлена в табл. 2. Согласно полученным данным, пациенты с эпизодами падений достоверно чаще ($p < 0,05$) получали снотворные препараты, НПВП и ингибиторы протонной помпы. Чаще этим пациентам были назначены противопаркинсонические препараты, ноотропы, гормоны щитовидной железы. При помощи однофакторного дисперсионного анализа была изучена взаимосвязь между падениями и приемом лекарственных препаратов, указанных в табл. 2. Оказалось, что падения

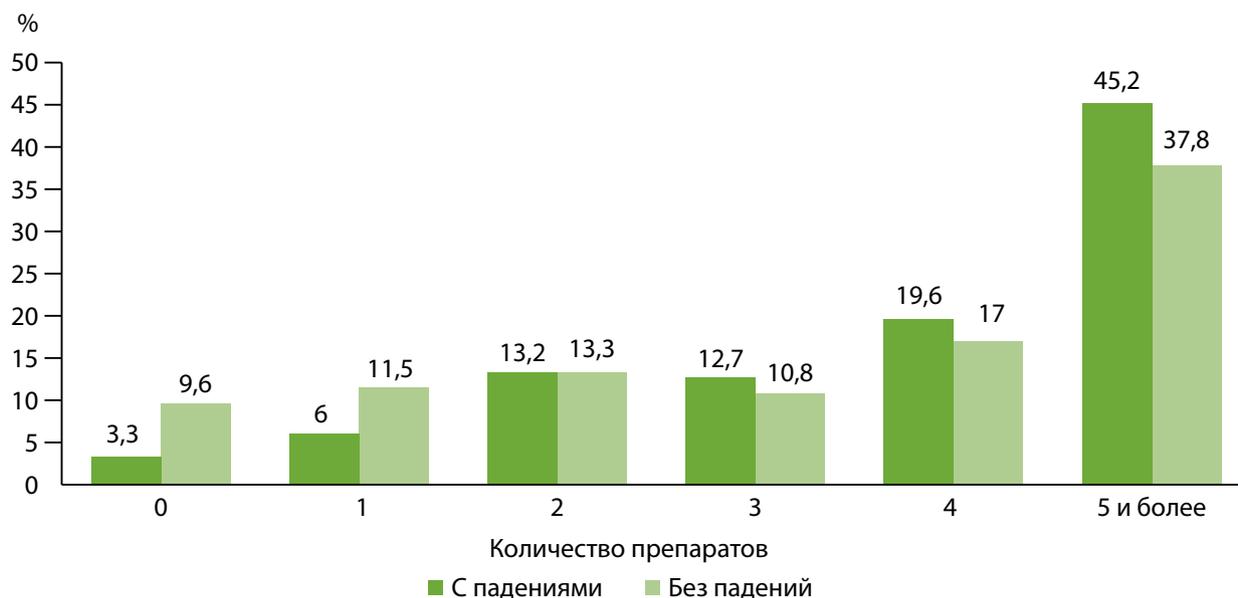


Рисунок 1. Количество принимаемых пациентами препаратов

ассоциированы с приемом НПВП (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,38–3,35; $p=0,001$) и снотворных препаратов (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,02–4,02; $p=0,047$). Ассоциаций не выявлено между падениями и приемом остальных лекарственных препаратов, указанных в табл. 2.

У пациентов 1 группы проведен анализ лекарственной терапии, после чего, учитывая показания, противопоказания и STOPP/START-критерии, она была скорректирована. В результате такой коррекции у 108 (32,5%) пациентов количество назначенных препаратов было уменьшено, у 165 (49,7%) — увеличено, а у 59 (17,8%) пациентов — не изменилось. Однако отсутствие изменений общего количества препаратов не означало, что не изменились наименования назначенных препаратов (табл. 3).

Таким образом, пациентам с синдромом падений в стационаре достоверно чаще ($p<0,05$) были назначены статины, противодementные препараты, антиконвульсанты и антидепрессанты как компоненты обезболивающей терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом с нейропатическим и психогенным компонентами, препараты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата для лечения остеоартрита. Также чаще назначались препараты кальция и антирезорбтивная терапия у пациентов с остеопорозом. Всем пациентам был назначен витамин D. Противоанемические препараты — препараты железа и фолиевая кислота были назначены в 4 и 2,5 раза чаще, чем на амбулаторном этапе. Наоборот, достоверно реже ($p<0,05$) были назначены антиагреганты, дигоксин, снотворные препараты, ноотропы, НПВП. Такие препараты, как валидол и корвалол, были отменены у всех пациентов, получавших их на догоспитальном этапе.

Отдельно были проанализированы STOPP/START-критерии (табл. 4 и 5) и их частота у пациентов с синдромом падений. Всего был выявлен 141 случай потенциально не рекомендованных, но назначенных лекарственных препаратов (STOPP-критерии) этим пациентам. Как видно из табл. 4, наиболее часто STOPP-критерии касались назначения НПВП ($n=53$, 37,6%) и ацетилсалициловой кислоты ($n=62$, 44%).

Также было выявлено 458 случаев потенциально рекомендованных, но не назначенных лекарственных препаратов (START-критерии). Как видно из табл. 5, наиболее часто START-критерии касались назначения витаминов D и статинов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок.

Набор участников исследования проводился только в федеральном научном центре — РГНКЦ. В исследование вошли госпитализированные в гериатрическое отделение пациенты.

Сопоставление с другими публикациями

Распространенность падений среди пожилых людей составляет 28–35% в возрасте 65–70 лет и 32–42% — старше 70 лет [11]. Еще более высокая частота падений наблюдается среди пожилых жителей домов престарелых [12]. Наши данные демонстрируют несколько более высокую частоту падений (50,7%), чем в общей популяции, что может быть объяснено определенной выборкой пациентов (госпитализированные в стационар) и их возрастом (в среднем $74,9\pm 7,7$ года). Известно, что падение — это гериатрический синдром, возникающий в результате суммарного эффекта действия различных внешних и внутренних факторов. Ключевые стратегии профилактики падений включают выявление потенциально модифицируемых факторов риска, таких как проблемы со зрением, ортостатическая гипотензия, полипрагмазия, прием неподходящих лекарственных препаратов, и снижение риска падений путем изменения этих факторов риска [11].

Одним из распространенных факторов риска падений у пожилых людей является полипрагмазия. Распространенность полипрагмазии, по данным австралийских ученых, составляет 76% [13]. Исследователи из Турции показали, что среди 1579 пожилых пациентов полипрагмазия была задокументирована у 56,7%, а среднее количество принимаемых препаратов составило $5,3\pm 3,4$ [14]. В нашем исследовании полипрагмазия была определена

Таблица 2. Структура лекарственной терапии до госпитализации

Группа лекарственных препаратов	Пациенты с падениями (n=332)		Пациенты без падений (n=323)	
		%		%
иАПФ	147	44,3	157	48,6
Сартаны	99	29,8	87	26,9
Бета-блокаторы	158	47,6	160	49,5
БКК	98	29,5	100	30,9
Диуретики	109	32,8	98	30,3
Альфа-блокаторы	17	5,1	11	3,4
Гипотензивные препараты центрального действия (моксонидин)	8	2,4	9	2,8
Статины	102	30,7	119	36,8
Антиагреганты	154	46,4	149	46,1
Антикоагулянты	31	9,3	32	9,9
Антиаритмические препараты	14	4,2	13	4
Дигоксин	7	2,1	7	2,2
Гипогликемические пероральные препараты	68	20,5	61	18,9
Инсулин	6	1,8	5	1,5
Противодементные препараты	6	1,8	6	1,9
Снотворные препараты	26	7,8	13	4*
Противопаркинсонические препараты	13	3,9	8	2,5
Ноотропы	31	9,3	22	6,9
Антиконвульсанты	4	1,2	4	1,2
Антидепрессанты	6	1,8	8	2,5
Бетагистин	9	2,7	7	2,2
НПВП	67	20,2	34	10,5*
ХС, ГС	6	1,8	4	1,2
Гипоурикемические препараты	9	2,7	7	2,2
ИПП	45	13,6	32	9,9
Препараты кальция	18	5,4	25	7,7
Антирезорбтивные препараты	5	1,5	4	1,2
Витамин D	18	5,4	29	8,9
Гормоны щитовидной железы	37	11,1	23	7,1
Ингаляционные бета-адреномиметики	7	2,1	6	1,9
Ингаляционные ГКС	6	1,8	3	0,9
Ферменты	12	3,6	12	3,8
Слабительные	22	6,6	24	7,4
Препараты железа	1	0,3	1	0,3
Фолиевая кислота	0	0	1	0,3
Венотоники	6	1,8	6	1,9
Валидол, корвалол	6	1,8	5	1,5

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ХС — хондроитин сульфат; ГС — глюкозамин сульфат; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ГКС — глюкокортикостероиды; * $p < 0,05$.

Таблица 3. Структура лекарственной терапии до и после выписки из стационара у пациентов с синдромом падений

Группа лекарственных препаратов	До госпитализации (n)	%	После выписки (n)	%
иАПФ	147	44,3	131	39,5
Сартаны	99	29,8	111	33,4
Бета-блокаторы	158	47,6	155	46,7
БКК	98	29,5	96	28,9
Диуретики	109	32,8	90	27,1
Альфа-блокаторы	17	5,1	11	3,3
Гипотензивные препараты центрального действия (моксонидин)	8	2,4	5	1,5
Статины	102	30,7	181	54,5*
Антиагреганты	154	46,4	102	30,7*
Антикоагулянты	31	9,3	40	12
Антиаритмические препараты	14	4,2	14	4,2
Дигоксин	7	2,1	2	0,6*
Гипогликемические пероральные препараты	68	20,5	57	17,2
Инсулин	6	1,8	14	4,2
Противодементные препараты	6	1,8	19	5,7*
Снотворные препараты	26	7,8	6	1,8*
Противопаркинсонические препараты	13	3,9	13	3,9
Ноотропы	31	9,3	4	1,2*
Антиконвульсанты	4	1,2	12	3,6*
Антидепрессанты	6	1,8	20	6*
Бетагистин	9	2,7	12	3,6
НПВП	67	20,2	14	4,2*
ХС, ГС	6	1,8	15	4,5*
Гипоурикемические препараты	9	2,7	9	2,7
ИПП	45	13,6	52	15,7
Препараты кальция	18	5,4	44	13,3*
Антирезорбтивные препараты	5	1,5	29	8,7*
Витамин В	18	5,4	332	100*
Гормоны щитовидной железы	37	11,1	39	11,7
Ингаляционные бета-адреномиметики	7	2,1	9	2,7
Ингаляционные ГКС	6	1,8	7	2,1
Ферменты	12	3,6	5	1,5
Слабительные препараты	22	6,6	9	2,7
Препараты железа	1	0,3	16	4,8*
Фолиевая кислота	0	0	8	2,4*
Венотоники	6	1,8	6	1,8
Валидол, корвалол	6	1,8	0	0*

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ХС — хондроитин сульфат; ГС — глюкозамин сульфат; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ГКС — глюкокортикостероиды; * $p < 0,05$.

Таблица 4. STOPP-критерии и их частота у пациентов с падениями

Критерий	n	% всех STOPP-критериев
НПВП при хронической почечной недостаточности: СКФ 20–50 мл/мин (риск ухудшения почечной функции)	5	3,5
Длительный прием НПВП (более 3 мес) для облегчения умеренной боли при остеоартрите	29	20,6
НПВП с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (увеличение риска желудочно-кишечного кровотечения)	7	5
НПВП с антиагрегантами без профилактики ингибитором протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни)	12	8,5
Метформин у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (риск развития молочнокислого ацидоза)	3	2,1
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (повышается риск длительной гипогликемии)	8	5,8
Дигоксин для лечения сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией (нет доказательств пользы)	5	3,5
Гипотензивные препараты центрального действия (метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин) за исключением тех случаев, когда отмечается непереносимость или недостаточная эффективность антигипертензивных препаратов других классов (антигипертензивные препараты центрального действия переносятся пожилыми людьми в целом хуже, чем молодыми пациентами)	3	2,1
Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете 2 типа и частых эпизодах гипогликемии, т.е. более 1 эпизода в месяц (риск маскировки гипогликемических симптомов)	5	3,5
Блокаторы кальциевых каналов при хроническом запоре (могут усилить запор)	2	1,4
Ацетилсалициловая кислота при отсутствии признаков поражения коронарных, мозговых или периферических артерий или атеротромботического события	62	44

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5. START-критерии и их частота у пациентов с падениями

Характеристика	(n)	% всех START-критериев
Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (доказанным инструментальными методами, а также при наличии остеопоротического перелома в анамнезе или приобретенного дорсального кифоза)	26	5,7
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бисфосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются остеопоротические переломы	24	5,2
Витамин D у пожилых пациентов с остеопенией или с падениями в анамнезе, которые выходят из дома	314	68,6
Ацетилсалициловая кислота при коронарной болезни сердца в анамнезе у пациентов с синусовым ритмом	10	2,2
Статины при поражении коронарных, мозговых или периферических артерий в анамнезе при ожидаемой продолжительности жизни более 5 лет	79	17,2
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	2	0,4
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) для лечения легкой и среднетяжелой болезни Альцгеймера и деменции при болезни телец Леви (ривастигмин)	3	0,7

у 43,9% пациентов с падениями и у 37,8% пациентов без падений, а среднее количество лекарственных препаратов составило $4,5 \pm 2,18$ и $4,3 \pm 2,6$ соответственно.

Некоторые исследования не показали ассоциаций между полипрагмазией и падениями [15, 16]. Однако большинство исследований демонстрируют, что прием 4 и более лекарственных препаратов связан с увеличением частоты падений и случаев повторных падений [4, 11, 17, 18]. Кроме того, предыдущие исследования показывают, что конкретные классы лекарств (например, гипотензивные средства, анальгетики, седативные и снотворные средства, антидепрессанты, антихолинэргические препараты) увеличивают риск падений и травм, связанных с падением [19, 20]. Мы получили данные, свидетельствующие об ассоциации падений с приемом НПВП и снотворных препаратов.

Применяя STOPP/START-критерии, у пациентов с падениями была оптимизирована лекарственная терапия. Этим пациентам к терапии чаще были добавлены статины, противодементные препараты, антиконвульсанты и антидепрессанты, препараты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, препараты кальция и антирезорбтивная терапия, противоанемические препараты. Особо необходимо подчеркнуть, что самым частым назначением был витамин D. Аналогичные данные по группам лекарственных препаратов приведены и в зарубежном исследовании [14]. Группами лекарств, которые чаще отменялись после оценки фармакотерапии, оказались антиагреганты, дигоксин, снотворные препараты, ноотропы, НПВП. А препараты валидол и корвалол были отменены у всех пациентов, их принимавших.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные продемонстрировали ассоциацию падений с приемом НПВП и снотворных препаратов, что требует особого внимания клиницистов при изучении лекарственного анамнеза пациентов с падениями. Наше исследование подтвердило необходимость тщательной и регулярной ревизии лекарственных препаратов с использованием STOPP/START-критериев у лиц пожилого возраста. Это позволяет снизить распространенность полипрагмазии, изменить качественный состав лекарственного перечня пациента, планировать долговременную лекарственную терапию, что приведет к снижению риска и частоты падений и ассоциированных с ними осложнений.

Ограничения исследования

Оценка фармакотерапии проводилась у пациентов, госпитализированных в гериатрическое отделение.

Оценить фармакотерапию, которую получают пациенты, наблюдающиеся гериатром на амбулаторном этапе или проживающие в домах престарелых, возможности не было.

Направления дальнейших исследований

Считаем целесообразным проведение дальнейших исследований по изучению распространенности полипрагмазии, фармакотерапии в разных популяциях пожилых пациентов с целью обоснованной коррекции и снижения гериатрических рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пожилые пациенты с синдромом падений чаще принимали снотворные препараты и НПВП. При аудите догоспитальной лекарственной терапии STOPP-критерии наиболее часто касались назначения НПВП и ацетилсалициловой кислоты, а START-критерии выявили отсутствие назначения витамина D и статинов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было выполнено в рамках Государственного задания «Оптимизация диагностики и ведения сочетанных заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов пожилого и старческого возраста с целью сохранения автономности».

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

Участие авторов. Ховасова Н.О. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Наумов А.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Ткачева О.Н. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Дудинская Е.Н. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мороз В.И. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание 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

1. Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», 2020. [Интернет]. Доступно по ссылке: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/600_2 [Klinicheskie rekomendatsii «Padeniya u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta», 2020. (In Russ.). [Internet]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/600_2
2. Jakanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, et al. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(6):535.e1-535.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.003>
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины.* — 2020. — №1. — С. 11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russ J Geriatr Med.* 2020;128(1):11-46. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
4. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, et al. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016358. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016358>

5. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
6. Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, et al. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):850.e11-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.08.012>
7. Lapeyre-Mestre M, de Castro AMR, Bareille M-P, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(4):391-395. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00416.x>
8. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, et al. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(6):729-738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>
9. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2014;44(2):213-218. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
10. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676>
11. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med.* 2015;127(3):330-337. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2014.996112>
12. von Heideken Wågert P, Gustafson Y, Kallin K, et al. Falls in very old people: The population-based Umeå 85+ Study in Sweden. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49(3):390-396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.12.005>
13. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *Med J Aust.* 2015;202(7):373-377. doi: <https://doi.org/10.5694/mja13.00172>
14. Unutmaz GD, Soysal P, Tuven B, Isik AT. Costs of medication in older patients: Before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging.* 2018. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S159966>
15. Lawlor DA, Patel R, Ebrahim S. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. *BMJ.* 2003;327(7417):712-717. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7417.712>
16. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(3):463-470. doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.12741>
17. Wong H, Heuberger R, Logomarsino J, Hewlings S. Associations between alcohol use, polypharmacy and falls in older adults. *Nurs Older People.* 2016;28(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.7748/nop.28.1.30.s22>
18. Helgadóttir B, Laflamme L, Monárrez-Espino J, Möller J. Medication and fall injury in the elderly population; do individual demographics, health status and lifestyle matter? *BMC Geriatr.* 2014;14(1):92. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-92>
19. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, et al. Antihypertensive Medications and Serious Fall Injuries in a Nationally Representative Sample of Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):588. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14764>
20. Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, et al. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(4):414-420. doi: <https://doi.org/10.1002/gps.4483>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ховасова Наталья Олеговна, к.м.н., доцент [Natalia O. Khovasova, PhD, associate Professor]; адрес: г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [Address: Moscow, First Leonova str., 16]; e-library SPIN: 7387-7710; ORCID: 0000-0002-3066-4866; e-mail: natashahov@mail.ru

Наумов Антон Вячеславович, д.м.н., доцент, профессор [Anton V. Naumov, PhD, Professor]; e-library SPIN: 4763-9738; ORCID: 0000-0002-6253-621X; e-mail: nanton78@gmail.com

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, PhD, Professor]; e-library SPIN: 6129-5809; ORCID: 0000-0002-4193-688X; e-mail: ton@rgnkc.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, PhD]; e-library SPIN: 4985-6315; ORCID: 0000-0001-7891-6850; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Мороз Виктория Ивановна [Victoriya I. Moroz]; e-library SPIN: 9739-6940; ORCID: 0000-0001-6040-1090; e-mail: vikulya-moroz@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 10.03.2021. Одобрена к публикации: 27.05.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Мороз В.И. Полипрагмазия у пожилых пациентов с синдромом падений // *Остеопороз и остеопатии.* — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 10-18. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12716>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, Moroz VI. Polypharmacy in elderly patients with falls. *Osteoporosis and bone diseases.* 2021;24(1):10-18. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12719>

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ



© Е.Ю. Дьячкова^{1*}, Д.О. Трифонова¹, М.О. Ибадулаева², Г.Е. Рунова², В.В. Фадеев², С.В. Тарасенко¹

¹Кафедра хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Витамин D принадлежит к группе жирорастворимых секостероидов, играющих важную роль в организме человека. Его основными природными формами являются витамин D₃ (холекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол). Их наиболее изученные функции — регуляция фосфорно-кальциевого обмена и обеспечение адекватного ремоделирования костной ткани. Исследования последних лет выявили также и «внекостные» эффекты витамина D, что позволило убедиться в более широкой роли данного соединения. Участие активных форм витамина D в процессах иммуномодуляции, оказание противовоспалительного, антимикробного, антипролиферативного эффектов и стимуляции клеточной дифференцировки отражаются и на заболеваниях челюстно-лицевой области.

В этой статье мы рассмотрели основные функции витамина D в организме человека, «внекостные» эффекты, механизмы его действия и влияние данных процессов на возникновение и течение заболеваний полости рта. Выявление взаимосвязи дефицита витамина D и процессов осеоинтеграции, костного ремоделирования, тяжести течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита, плоскоклеточной карциномы и пародонтита позволило сделать вывод о целесообразности своевременной диагностики дефицита витамина D и коррекции его уровня в сыворотке крови у стоматологических больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит витамина D; осеоинтеграция; дентальная имплантация; пародонтит; слизистая полости рта.

VITAMIN D IMBALANCE EFFECTS ON DENTOALVEOLAR SYSTEM: A REVIEW

© Ekaterina Yu. Diachkova^{1*}, Daria O. Trifonova¹, Maria O. Ibadulaeva², Guzel E. Runova², Valentin V. Fadeyev², Svetlana V. Tarasenko¹

¹Department of Dental Surgery of Borovskiy Institute of Dentistry

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

²Department of Endocrinology №1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Vitamin D is a fat-soluble secosteroid that plays an important role in the human body. There are two main native forms — vitamin D₃ (cholecalciferol) and vitamin D₂ (ergocalciferol). The regulation of calcium-phosphate metabolism and ensuring adequate bone remodeling are the most studied function of vitamin D. In recent years, researchers have found out the «extra-bone» effects of vitamin D and it allows us to be convinced of the great role of this compound. The participation of active forms of vitamin D in the processes of immunomodulation, anti-inflammatory, antimicrobial, antiproliferative effects and stimulation of cell differentiation are reflected in diseases of the maxillofacial region.

In this article, we examined the main functions of vitamin D in the human body, the mechanisms of its action and influence on the occurrence and course of oral diseases. The discovery of the relationship between vitamin D deficiency and the processes of osseointegration, bone remodeling, the severity of chronic recurrent aphthous stomatitis, squamous cell carcinoma and periodontitis allow us to conclude that it is advisable to diagnose vitamin D deficiency in appropriate time and correction its serum level in dental patients.

KEYWORDS: vitamin D deficiency; osseointegration; dental implantation; periodontitis; oral mucosa.

Витамин D относится к группе жирорастворимых секостероидных соединений. Его поступление в организм обеспечивается двумя путями: алиментарным (с принимаемой пищей и пищевыми добавками) и посредством эндогенного синтеза в коже под действием ультрафиолетового излучения.

Широко распространенная недостаточность витамина D во всем мире повысила интерес к данному соединению и потребовала более детального изучения его влияния на различные органы и системы человека [1, 2].

Наиболее изученные и доказанные эффекты витамина и его производных — регуляция фосфорно-кальциевого

обмена и костного ремоделирования. Связываясь с внутриклеточным рецептором клетки-мишени, витамин D инициирует продукцию генов, увеличивающих синтез белков, которые обеспечивают всасывание кальция и фосфора в кишечнике, транспорт ионов кальция из энтероцитов в кровь, что обеспечивает поддержание уровня кальция, необходимого для минерализации костной ткани. В почках витамин D увеличивает реабсорбцию кальция и фосфора. Также витамин D стимулирует костную резорбцию посредством активации остеокластов через активацию остеобластов.

Кроме того, обнаружение рецепторов витамина D во многих клетках и органах, например, макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, клетках плаценты, парацитовидной железы и простаты, остеобластах, клетках гладкой мускулатуры и эпителиоцитах десневого прикрепления, способствовало открытию его «внекостных» эффектов [3, 4]. Участие витамина D отводят значительную роль в развитии иммунных процессов, в формировании противовоспалительного и антимикробного компонента, в замедлении клеточной пролиферации и стимуляции дифференцировки клеток.

Вопрос влияния витамина D на челюстно-лицевую область в современной стоматологии остается малоизученным и требует проведения дальнейшей исследовательской работы.

В настоящей статье представлен обзор современной литературы о влиянии витамина D на твердые и мягкие ткани ротовой области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основной поиск осуществлялся в базе данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Google Академия (<https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru>), elibrary (<https://www.elibrary.ru>) с использованием комбинации ключевых слов: «дефицит витамина D», «остеоинтеграция», «пародонтит», «дентальная имплантация», «слизистая полость рта», «vitamin D deficiency», «osseointegration», «dental implantation», «oral mucosa», «periodontitis». Временные критерии поиска — 2011–2020 гг. Соответствующая дополнительная литература была включена после ручного поиска в списках литературы включенных статей. Журналы, посвященные эндокринологии, имплантации и пародонтологии, были изучены вручную, с целью поиска статей (рис. 1).

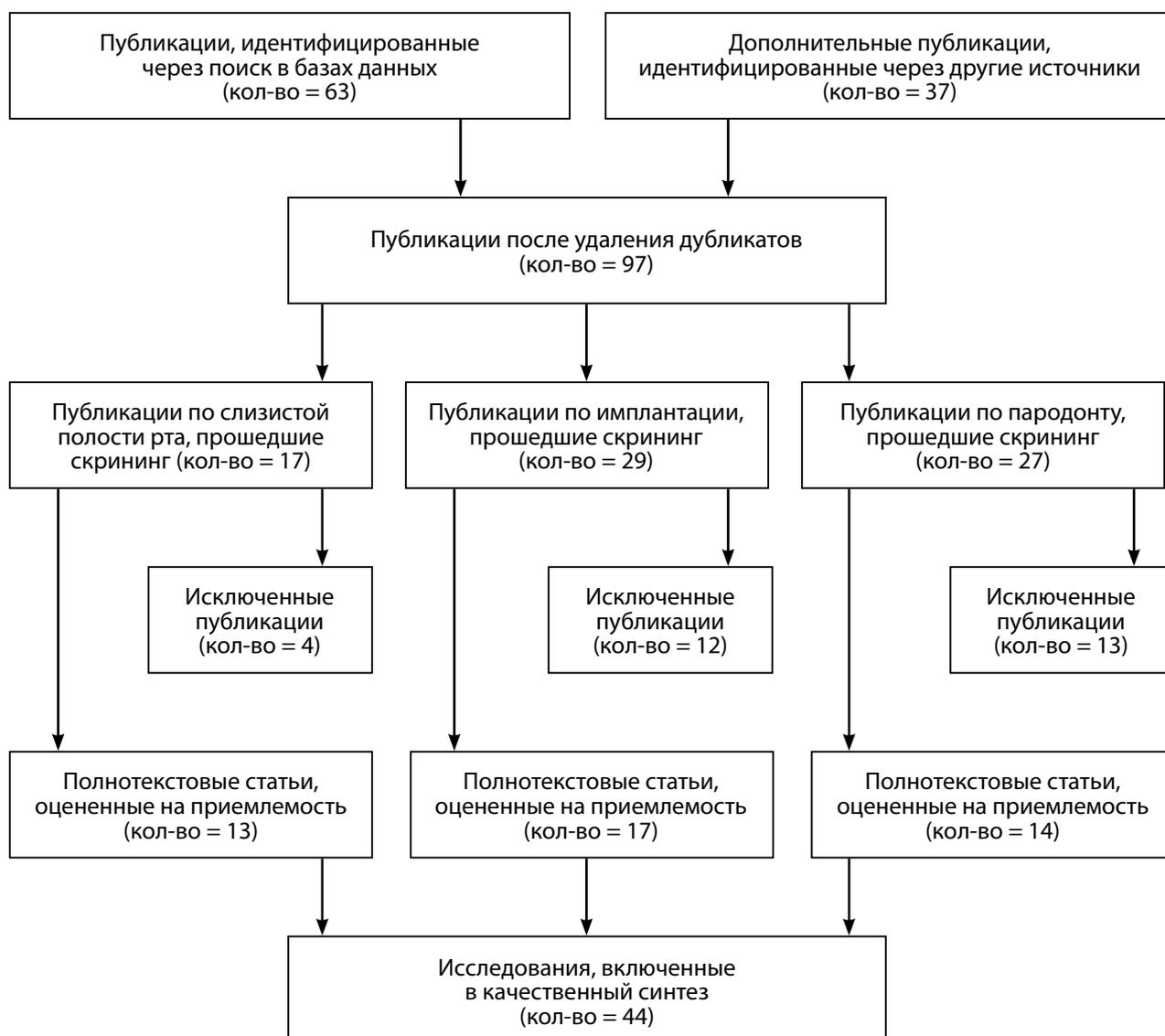


Рисунок 1. Схема отбора статей для систематического обзора.

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Существует две основные природные формы витамина D: витамин D₂ (эргокальциферол), который содержится в растительной пище (дрожжах, грибах, зерновых культурах) и поступает в организм только с продуктами питания, и витамин D₃ (холекальциферол) — животного происхождения, который содержится в рыбе, сливочном масле, молоке, яйцах и может поступать в организм как с пищей, так и путем синтеза в коже из провитамина D₃ (7-дегидрохолестерол) под действием УФ-лучей. Производные витамина D попадают в межклеточное пространство, а затем, связываясь с белками крови, — в кровеносное русло. Обе формы являются неактивными и подвергаются дальнейшему метаболизму в организме. Первоначальное гидроксилирование происходит в печени под действием 25-гидроксилазы до 25(OH)D (кальцидиола). 25(OH)D является основной циркулирующей формой витамина D. Именно этот показатель используется для количественной оценки сыровоточного уровня витамина D в клинической практике, так как имеет длительный период полувыведения — до 3 нед [5]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, адекватным уровнем витамина D считается показатель более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л), снижение до 20 нг/мл (50 нмоль/л) рассматривается как недостаточность, а показатели ниже 20 нг/мл интерпретируются уже как дефицит витамина D [2].

Последующий этап метаболизма витамина D, катализируемый 1 α -гидроксилазой, происходит главным образом в почках, в меньшей степени — в костной ткани, легких, печени, околоушных железах и кератиноцитах с образованием 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D или кальцитриола), который является конечной активной формой витамина D, обуславливающей все его эффекты [5–7].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D

Механизм действия активной формы витамина D аналогичен механизму действия других стероидных гормонов и обусловлен его связыванием с ядерным рецептором [8]. 1,25(OH)₂D является высокоаффинным лигандом для рецептора витамина D (VDR), который присутствует не только в кишечнике, костной ткани и почках — ключевых органах, ответственных за состояние фосфорно-кальциевого обмена, но и более чем в 38 различных органах-мишенях [9]. Их взаимодействие приводит к образованию гормон-рецепторного комплекса, изменяющего экспрессию генов путем связывания своего специфического домена с регуляторной нуклеотидной последовательностью ДНК [10]. Таким образом происходит активация синтеза одних белков (например, кальций-связывающего белка, остеокальцина, остеоопонтина) и угнетение образования других (провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, 8) [11, 12].

В большом количестве наблюдательных работ показано наличие взаимосвязи низкого уровня витамина D с рядом различных системных заболеваний, например, сахарным диабетом, ИБС, застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, аутоиммунными заболеваниями (такими как ревматоидный артрит, системная красная

волчанка, рассеянный склероз, болезнь Крона), хронической болезнью почек и др. [13–17].

Регуляция витамином D фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани, а также оказание противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, влияние на клеточную пролиферацию и дифференцировку могут существенно сказываться на состоянии полости рта [6, 18, 19]. В ряде работ продемонстрирована ассоциация низкого уровня витамина D с развитием и частотой рецидивов хронического афтозного стоматита, течением и ответом на лечение плоскоклеточной карциномы полости рта, тяжестью заболеваний пародонта, процессами остеоинтеграции и костного ремоделирования при дентальной имплантации и костно-пластических операциях [18, 20–26].

СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА РТА

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) — хроническое заболевание слизистой оболочки полости рта, проявляющееся высыпаниями одиночных болезненных эрозий округлой или овальной формы с некрозом в центре и венчиком по периферии. Этиология данного заболевания до сих пор остается неизвестной, однако нарушение регуляции иммунного ответа относят к факторам риска наряду с генетическими дефектами, местной травмой, эмоциональным стрессом и дефицитом витаминов [18, 27, 28].

Существенное участие витамина D в системе врожденного и приобретенного иммунитета, влияние на синтез провоспалительных цитокинов, обнаружение VDR на макрофагах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах может объяснять его потенциальную связь с патогенезом ХРАС [19, 20, 21].

Согласно ряду исследований [18, 20, 21], у пациентов с ХРАС уровень сыровоточного 25(OH)D был значительно ниже, чем у здоровых людей с аналогичными возрастными и гендерными параметрами. Таким образом, Aynur Öztekin and Coşkun Öztekin [18] рекомендуют прием витамина D в качестве поддерживающего лечения у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом. Однако другое исследование, Ewa Krawiecka et al. [28], продемонстрировало отсутствие существенной разницы относительно уровня витамина D в сыворотке крови.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований области головы и шеи является плоскоклеточная карцинома полости рта, которая ежегодно насчитывает более 300 000 новых случаев во всем мире [29].

Под действием экзогенных и эндогенных факторов (курение табака, употребление алкоголя, воздействие вирусных инфекций, таких как вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна–Барр, вирус гепатита С, ВИЧ) происходят молекулярные и клеточные изменения [30], которые проявляются в возникновении устойчивости к апоптозу раковых стволовых клеток, что продлевает их жизненный цикл [22, 31]. Нарушение запрограммированной гибели клеток является ключевым фактором канцерогенеза плоскоклеточного рака полости рта

и проявляется в выраженной устойчивости к радио- и химиотерапии, большинству стандартных противоопухолевых препаратов [31, 32].

В связи с этим возник значительный интерес к изучению химиопротективного и терапевтического потенциала витамина D [33].

Противоопухолевая активность $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в ряде клеток обеспечивается его способностью индуцировать апоптоз, ингибировать инвазию, клеточную пролиферацию и ангиогенез опухоли [31, 32, 34].

В раковых клетках $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ активирует ингибиторы циклинзависимых киназ (p21, p27), митогенные факторы роста (IGF-1, EGF) и способствует активации TGF- β , таким образом проявляя антипролиферативные свойства [35].

Согласно исследованию [22], более чем у 74% пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта обнаружено снижение уровня сывороточного витамина D по сравнению с контрольной группой, не имеющей рака в анамнезе. Положительная связь между риском возникновения плоскоклеточной карциномы и дефицитом витамина D, особенно при уровне ниже 25 нг/мл, повышает вероятность развития злокачественного новообразования в 1,65 раза [22].

Anand et al. пришли к заключению, что пациенты с плоскоклеточной карциномой полости рта, получавшие витамин D₃ в дозе 1000 МЕ в день на протяжении 3 мес, показали уменьшение побочных эффектов, связанных с химиотерапией. Отмечались снижение выраженности орального мукозита (уменьшение гиперемии, отека, изъязвлений и боли), улучшение функции глотания и повышение качества жизни по сравнению с пациентами, которые не получали витамин D₃ [32].

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ

К наиболее изученным и доказанным эффектам витамина D относят поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза и регуляцию костного ремоделирования, которые реализуются через повышение абсорбции кальция в кишечнике, усиление реабсорбции в почечных канальцах, подавление синтеза и секреции паратиреоидного гормона, активацию остеокластов, увеличение продукции внеклеточного матрикса остеобластами и экспрессии генов остеокальцина, остеопонтина, кальбиндина и 24-гидроксилазы [36–40]. Исходя из этих данных, витамин D может играть существенную роль в регенерации костной ткани при дентальной имплантации и костно-пластических операциях.

Достижение долгосрочного функционирования дентальных имплантатов обеспечивается их остеоинтеграцией, которая характеризуется прямой прочной связью между костью и поверхностью имплантата при отсутствии фиброзной ткани. Данное явление зависит от многих факторов: материала, конструкции и поверхности имплантата, хирургической техники и ортопедического протокола лечения, а также качества кости и регенеративных возможностей организма [41, 42].

Процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов, состоящий из нескольких этапов, сопровождается активной остеокластической резорбцией недифференцированного костного вещества [43, 44]. Формирование кости после костнопластических операций происходит через резорбцию трансплантата и замену трансплантата

собственной костной тканью пациента [23]. В этих метаболических процессах остеокласты выполняют активную роль наравне с остеобластами [43].

Поскольку остеоинтеграция дентальных имплантатов зависит от способности кости к регенерации, предполагается, что образование костной ткани вокруг имплантата снижается при дефиците витамина D [39, 41, 45].

Fretwurst et al. [36] предоставили два клинических случая раннего отторжения имплантата у пациентов с дефицитом витамина D. В этой статье показано, что последующая установка имплантатов была успешной после приема витамина D и корректировки его уровня в сыворотке крови.

Клинический случай, продемонстрированный Bryce G., MacBeth N. [24], говорит об отсутствии интеграции спустя 5 мес после одномоментной имплантации у пациента с выраженным дефицитом витамина D, который мог способствовать отторжению дентального имплантата.

В своем исследовании Schulze–Späte et al. [23] отмечают значительную связь между повышенным уровнем сывороточного витамина D и присутствием остеокластов вокруг частиц трансплантата при аугментации, что может указывать на более выраженную метаболическую активность, которая способствует локальному ремоделированию в зоне аугментации.

Однако систематический обзор Javed et al. [39] показал, что влияние уровня витамина D на остеоинтеграцию имплантатов до сих пор остается спорным.

Mangano et al. [38, 46] в своих ретроспективных исследованиях смогли проследить тенденцию к увеличению частоты ранних отторжений имплантатов у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D, однако доказать достоверность связи между этими фактами так и не получилось, так как статистически значимая разница не была выявлена.

Согласно исследованиям [46, 47], предоперационный контроль уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и при необходимости назначение врачом витамина D за несколько недель до операции могут ускорить процесс заживления и предотвратить возникновение раннего отторжения имплантата.

Активная форма витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может влиять на остеоинтеграцию и через процессы, связанные с заживлением и краевым прилеганием мягких тканей, окружающих имплантат, и способствовать снижению развития бактериальных инфекций и периимплантитов [48].

В работе Acipinar S. et al. [49] было зафиксировано значительное снижение $25(\text{OH})\text{D}$ в группе с периимплантитом в сравнении с контрольной здоровой группой.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА

В современной практике врача-стоматолога достаточно остро стоит проблема хронического генерализованного пародонтита. Это связано не только с высокой распространенностью этой патологии среди населения, но и с отсутствием ожидаемого эффекта от лечения как для пациента, так для врача [50].

Достаточно часто врачи-стоматологи сталкиваются с резистентностью лечения хронического генерализованного пародонтита, уменьшением сроков стойкой ремиссии и учащением агрессивного течения пародонтита. Представленные проблемы демонстрируют

необходимость более тщательного изучения компонентов патогенеза хронического генерализованного пародонтита и поиска решений комплексного лечения на основании полученных данных [50].

Пародонтит характеризуется поражением тканей, окружающих зуб, вызванным иммуновоспалительным ответом организма на бактериальную инвазию. Поскольку витамин D играет решающую роль в метаболизме костной ткани и поддержании иммунного ответа, есть основание предполагать, что его дефицит может влиять на патогенез заболевания и негативно сказываться на состоянии пародонта [51, 52].

Активный метаболит витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ участвует в специфической иммунной защите и оказывает противовоспалительный эффект, воздействуя на Т- и В-лимфоциты, ингибируя выработку провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8, которые участвуют в развитии острого воспаления [25, 52–55].

Регуляция неспецифического иммунного ответа происходит путем стимуляции синтеза антимикробных пептидов (дефензинов и кателицидина) через рецепторы витамина D (VDR), находящиеся в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках [3, 4].

Один из дефензинов — бета-дефензин 2 проявляет антимикробную активность против патогенов полости рта, включая бактерии, ассоциированные с развитием пародонтита (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) [25, 56].

Анализ данных, представленных Bashutski J.D. et al. [51], показывает, что дефицит витамина D приводит к менее эффективным результатам (более низкий уровень прикрепления мягких тканей и изменение глубины зондирования) после операций, производимых на пародонте.

Pinto et al. [57] в своем систематическом обзоре утверждают, что связь между заболеваниями пародонта и дефицитом витамина D может быть вполне обоснована, однако большинство исследований имеют значительные ограничения, что не позволяет подтвердить наличие данной связи.

Исследования Isola et al. [26], а также Anbarcioglu E. et al. [25] показали, что пациенты с пародонтитом имели более низкие уровни витамина D в сыворотке по сравнению со здоровыми пациентами. Более того, дефицит витамина D отрицательно влиял на течение заболеваний пародонта и повышал риск возникновения агрессивного пародонтита. Поскольку это исследование подтверждает связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и развитием пародонтита, по мнению авторов, оценка уровня витамина D должна быть рекомендована

в начале пародонтальной терапии, так как это может уменьшить риск развития данного заболевания [26].

В добавление к вышесказанному, исследование Garcia et al. демонстрирует, что препараты кальция и витамина D (1000 МЕ/день) оказывали умеренное положительное влияние на состояние пародонта и улучшили клинические параметры. Данные результаты подтверждают возможность положительного влияния витамина D на здоровье пародонта [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D, участвуя в фосфорно-кальциевом метаболизме костной ткани челюстно-лицевой области, оказывает активное влияние на процессы остеоинтеграции и ремоделирования кости. Данный эффект может способствовать снижению риска раннего отторжения дентальных имплантатов, благоприятному исходу костно-пластических операций при аугментациях, а также снижению деструктивных изменений при тяжелом течении пародонтита. Обнаружение «внекостных» эффектов витамина D позволило шире взглянуть на его значимость при заболеваниях челюстно-лицевой области. Участие витамина D в иммунных процессах, оказание противовоспалительного и антимикробного эффектов, замедление клеточной пролиферации и стимуляция дифференцировки обуславливают развитие и течение ХРАС, плоскоклеточной карциномы полости рта, пародонтита и заживление мягких тканей после имплантации и пародонтологических операций.

На сегодняшний день имеются отдельные работы, свидетельствующие о наличии ассоциации между низким уровнем витамина D и заболеваниями челюстно-лицевой области. Для уточнения причинно-следственной связи, а также для решения вопроса о целесообразности оценки статуса витамина D и необходимости компенсации его дефицита целесообразно проведение дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. 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

- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- 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 EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. 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>
- McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, et al. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infection and immunity*. 2011;79(6):2250-2256. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00099-11>
- Krawiec M, Dominiak M. The role of vitamin D in the human body with a special emphasis on dental issues: Literature review. *Dent Med Probl*. 2018;55(4):419-424. doi: <https://doi.org/10.17219/dmp/99051>

5. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // *Практическая медицина*. — 2014. — Т. 9. — №85. — С. 12-18. [Mal'tsev SV, Mansurova GSh. Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsii. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;9(85):12-18. (In Russ.).]
6. Ślebioda Z, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Vitamin D and Its Relevance in the Etiopathogenesis of Oral Cavity Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(5):385-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0384-z>
7. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Vitamin D – a new look in medicine and rheumatology. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68(5):359-368. doi: <https://doi.org/10.5604/17322693.1097426>
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):26-34. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
9. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine*. 2010;235(9):1034-1045. doi: <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010014>
10. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):471-478. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>
11. Tang X, Pan Y, Zhao Y. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Archives of Oral Biology*. 2013;58(4):397-407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.09.010>
12. Nebel D, Svensson D, Arosenius K, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 promotes osteogenic activity and downregulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research*. 2014;50(5):666-673. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12249>
13. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease: will it live up to its hype? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(15):1547-1556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.008>
14. Goel RK, Lal H. Role of vitamin D supplementation in hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011;26(1):88-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0092-0>
15. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: An instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134817>
16. Wang XX, Jiang T, Shen Y, et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Physiol*. 2011;300(3):F801-F810. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00338.2010>
17. Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.008>
18. Öztekin A, Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0653-9>
19. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
20. Bahramian A, Falsafi, P, Abbasi T, et al. Comparing serum and salivary levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis and healthy individuals. *Journal of Dentistry*. 2018;19(4):295.
21. Khabbazi A, Ghorbanihaghjo A, Fanood F, et al. A comparative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Egypt Rheumatol*. 2015;37(3):133-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2014.07.005>
22. Udeabor SE, Albejadi AM, Al-Shehri WAK, et al. Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in patients with oral squamous cell carcinoma: Making a case for chemoprevention. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(4):428-432. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.294>
23. Schulze-Späte U, Dietrich T, Wu C, Wang K, Hasturk H, Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation — a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):701-706. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.12641>
24. Bryce G, MacBeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J R Nav Med Serv*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1136/jrnms-100-328>
25. Anbarcioglu E, Kirtiloglu T, Öztürk A, et al. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral diseases*. 2019;25(1):242-249. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.12968>
26. Isola G, Alibrandi A, Rapisarda E, et al. Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*. 2020; 55(5):602-612. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12746>
27. Al-Maweri SA, Halboub E Al-Sufyani G, et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. 2020; 26(6):1116-1123. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13189>
28. Krawiecka E, Ślebioda Z, Szponar E, et al. Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2017; 34(6):612. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2017.69683>
29. Rivera C, Oliveira AK, Costa RAP, et al. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncology*. 2017;72:38-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.07.003>
30. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J*. 2012;6(1):126-130. doi: <https://doi.org/10.2174/1874210601206010126>
31. Grimm M, Cetindis M, Biegner T, et al. Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2015;20(2):e188-e195. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.20368>
32. Anand A, Singh S, Sonkar AA, et al. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Współczesna Onkol*. 2017;2:145-151. doi: <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68623>
33. Verma A, Vincent-Chong VK, DeJong H, et al. Impact of dietary vitamin D on initiation and progression of oral cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105603>
34. Osaifi J, Hejazi A, Stutz DD, Keiserman MA, et al. Differential Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D 3 on Oral Squamous Cell Carcinomas In Vitro. *J Diet Suppl*. 2014;11(2):145-154. doi: <https://doi.org/10.3109/19390211.2013.859209>
35. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*. 2016;96(1):365-408. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
36. Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>
37. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, et al. Two Neglected Risk Factors in Bone Grafting and Implantology: High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Low Serum Vitamin D. *J Oral Implantol*. 2014;40(1):110-114. doi: <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00062>
38. Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano C. Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/5319718>
39. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, et al. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent*. 2016;25(2):281-287. doi: <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000390>
40. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular Mechanisms of Vitamin D Action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0>
41. Trindade R, Albrektsson T, Wennerberg A. Current Concepts for the Biological Basis of Dental Implants. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(2):175-183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.01.004>
42. Troiano G, Lo Russo L, Canullo L, et al. Early and late implant failure of submerged versus non-submerged implant healing: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(5):613-623. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12890>

43. Insua A, Monje A, Wang H-L, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res Part A*. 2017;105(7):2075-2089. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36060>
44. Мирсаева Ф.З., Убайдуллаев М.Б., Вяткина А.Б., Фаткуллина С.Ш. Дентальная имплантология / Под ред. Ф.З. Мирсаевой. — Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России; 2015. — 124 с. [Mirsaeva FZ, Ubaidullaev MB, Vyatkina AB, Fatkullina SSH. *Dental'naya implantologiya*. Ed. by FZ. Mirsaeva. Ufa: IZD-VO GBOU VPO BGMU Minzdrava Rossii; 2015. 124 p. (In Russ.)].
45. Apostu D, Lucaciu O, Lucaciu GDO, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *Drug Metab Rev*. 2017;49(1):92-104. doi: <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1277737>
46. Guido Mangano F, Ghertasi Oskouei S, Paz A, et al. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018;12(3):174-182. doi: <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>
47. Waskiewicz K, Oth O, Kochan N, Evrard L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D. *Rev Med Brux*. 2018;39(2):70-77. doi: <https://doi.org/10.30637/2018.17-075>
48. Nastri L, Moretti A, Migliaccio S, et al. Do Dietary Supplements and Nutraceuticals Have Effects on Dental Implant Osseointegration? A Scoping Review. *Nutrients*. 2020;12(1):268. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010268>
49. Acipinar S, Karsiyaka Hendek M, Olgun E, Kisa U. Evaluation of FGF-23 and 25(OH)D 3 levels in peri-implant sulcus fluid in peri-implant health and diseases. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(5):1106-1112. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12832>
50. Aimetti M, Perotto S, Castiglione A, et al. Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *J Clin Periodontol*. 2015;42(7):622-631. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12420>
51. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. The Impact of Vitamin D Status on Periodontal Surgery Outcomes. *J Dent Res*. 2011;90(8):1007-1012. doi: <https://doi.org/10.1177/0022034511407771>
52. Laky M, Bertl K, Haririan H, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease. *Clin Oral Investig*. 2017;21(5):1553-1558. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1965-2>
53. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, et al. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (B Aires)*. 2018;54(3):45. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina54030045>
54. Agrawal AA, Kolte AP, Kolte RA, et al. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus – a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(8):592-599. doi: <https://doi.org/10.1080/00016357.2019.1623910>
55. Elenkova M, Tipton DA, Karydis A, Stein SH. Vitamin D attenuates human gingival fibroblast inflammatory cytokine production following advanced glycation end product interaction with receptors for AGE. *J Periodontol Res*. 2019;54(2):154-163. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12613>
56. Dragonas P, El-Sioufi I, Bobetsis YA, Madianos PN. Association of Vitamin D with periodontal disease: A narrative review. *Oral Heal Prev Dent*. 2020;18:103-114. doi: <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a44323>
57. Pinto JPNS, Goergen J, Muniz FWMG, Haas AN. Vitamin D levels and risk for periodontal disease: A systematic review. *J Periodontol Res*. 2018;53(3):298-305. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12531>
58. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, et al. One-Year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(1):25-32. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100207>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дьячкова Екатерина Юрьевна**, к.м.н. [Ekaterina Y. Diachkova, PhD]; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4388-8911>; eLibrary SPIN: 6877-3782; e-mail: secu2003@mail.ru

Трифонова Дарья Олеговна, студент [Daria O. Trifonova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2414-6437>; e-mail: trifonova030897@mail.ru

Ибадулаева Мария Олеговна, ординатор [Maria O. Ibadulaeva, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-091X>; e-mail: tmo-4509@mail.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, д.м.н. [Guzel E. Runova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor, correspondence fellow of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Тарасенко Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Tarasenko, MD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8595-8864>; eLibrary SPIN: 3320-0052; e-mail: prof_tarasenko@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.03.2021. Одобрена к публикации: 26.05.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дьячкова Е.Ю., Трифонова Д.О., Ибадулаева М.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В., Тарасенко С.В. Влияние дефицита витамина D на состояние зубочелюстной системы: обзорная статья // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 19-25. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12719>

TO CITE THIS ARTICLE:

Diachkova EY, Trifonova DO, Ibadulaeva MO, Runova GE, Fadeev VV, Tarasenko SV. Vitamin D imbalance effects on dentoalveolar system: a review. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12719>

ПАРАТГОРМОН-НЕЗАВИСИМАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ И ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ У ПАЦИЕНТА С НЕФРОЛИТИАЗОМ И НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФЕКТА ГЕНА *CYP24A1*



© Л.Я. Рожинская*, А.С. Пушкарева, Е.О. Мамедова, В.П. Богданов, В.В. Захарова, В.А. Иоутси, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

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

Гиперкальциемия, связанная с нарушением метаболизма витамина D, — редкое ауточномно-рецессивное заболевание. Причина данной патологии заключается в нарушении инактивации активных метаболитов витамина D в результате мутаций в гене *CYP24A1*, что приводит к увеличению абсорбции кальция и развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии, нефрокальциноза и нефролитиаза. Фенотип заболевания варьирует от тяжелых форм, диагностируемых в раннем младенчестве (тяжелая гиперкальциемия, связанная с обезвоживанием, рвотой, нефрокальцинозом и иногда смертью), до более легких форм, часто диагностируемых в зрелом возрасте и проявляющихся рецидивирующим нефролитиазом и нефрокальцинозом. Дифференциальную диагностику проводят с наиболее частыми причинами гиперкальциемии: первичным гиперпаратиреозом и злокачественными новообразованиями. С целью диагностики используется определение метаболитов витамина D и генетическое исследование. В качестве лечения при мягких формах рекомендуют ограничение молочных продуктов, соблюдение питьевого режима, отказ от приема препаратов витамина D и кальция, использование солнцезащитных кремов. В статье представлен клинический случай паратгормон-независимой гиперкальциемии вследствие мутации гена *CYP24A1* у пациента 20 лет, страдающего с 16 лет нефролитиазом и нефрокальцинозом с подтвержденным нарушением метаболизма витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия; гиперкальциурия; нефролитиаз; нефрокальциноз; паратгормон; витамин D; мутация.

PARATHYROID HORMONE-INDEPENDENT HYPERCALCEMIA AND HYPERCALCIURIA OF A PATIENT WITH NEPHROLITHIASIS AND NEPHROCALCINOSIS AND IMPAIRED VITAMIN D METABOLISM DUE TO A DEFECT IN THE *CYP24A1* GENE

© Liudmila Ya. Rozhinskaya*, Anastasiia S. Pushkareva, Elizaveta O. Mamedova, Victor P. Bogdanov, Victoria V. Zakharova, Vitaly A. Ioutsi, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypercalcemia associated with impaired vitamin D metabolism is a rare autosomal recessive disorder. The mechanism of this pathology is the impairment of inactivation of active metabolites of vitamin D because of mutations in the *CYP24A1* gene, which leads to an increase of calcium absorption and the development of hypercalcemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis and nephrolithiasis. The phenotype of the disease ranges from severe forms which are diagnosed in early infancy (severe hypercalcemia associated with dehydration, vomiting, nephrocalcinosis, and sometimes death) to milder forms, that often are diagnosed in adulthood and manifested with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Differential diagnosis is carried out with the most common causes of hypercalcemia: primary hyperparathyroidism and malignant neoplasms. To diagnose, the determination of vitamin D metabolites and genetic research are used. As a treatment for mild forms, it is recommended to limit dairy products, to keep a drinking regimen, to refuse taking vitamin D and calcium preparations, and use of sunscreens. The article presents a clinical case of parathyroid hormone-independent hypercalcemia due to mutation of the *CYP24A1* gene of a 20-year-old patient suffering from nephrolithiasis and nephrocalcinosis since the age of 16 with a confirmed violation of vitamin D metabolism.

KEYWORDS: hypercalcemia; hypercalciuria; nephrolithiasis; nephrocalcinosis; parathyroid hormone; vitamin D; mutation

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперкальциемия — нередкое состояние как у взрослых, так и у детей, встречающееся с частотой 1:500 среди амбулаторных пациентов [1]. Различают паратгормон (ПТГ)-зависимую и ПТГ-независимую гиперкальциемию. Наиболее распространенным вариантом гиперкальциемии вследствие гиперпродукции ПТГ является первич-

ный гиперпаратиреоз, который среди амбулаторных пациентов с гиперкальциемией составляет до 90% случаев [2]. Среди ПТГ-независимой гиперкальциемии чаще встречается гуморальная гиперкальциемия, связанная с различными онкологическими заболеваниями и их осложнениями. Среди госпитализированных пациентов более 50% случаев гиперкальциемии обусловлено злокачественными опухолями [3]. Более редкие варианты



ПТГ-независимой гиперкальциемии являются витамин D-зависимыми и включают в себя интоксикацию витамином D, как правило, связанную с его передозировкой, гранулематозные заболевания и эндогенные нарушения метаболизма витамина D [4].

Гиперкальциемия, связанная с нарушением метаболизма витамина D, — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением инактивации активных метаболитов витамина D в результате мутаций в гене *CYP24A1* [5]. Ранее использовался термин «идиопатическая инфантильная гиперкальциемия», однако в настоящее время его не применяют, так как у большинства пациентов может быть идентифицирована генетическая причина заболевания [1]. Вышеуказанный термин может быть объяснен тем, что в 1950 г. в Великобритании возникла эпидемия гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза у маленьких детей в связи с назначением 4000 МЕ колекальциферола в сутки для профилактики рахита (после публикации рекомендаций по профилактике рахита у детей). После этих эпизодов рекомендуемые дозы снизили до 500 МЕ в сутки [6].

В 2010 г. Nguyen и соавт. сообщили о 20 детях с гиперкальциемией, гиперкальциурией и низким уровнем ПТГ. Концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у них были верхненормальными или повышенными, а $25(\text{OH})\text{D}_3$ — в норме [7]. В дальнейшем Schlingmann и соавт. сообщили о 6 пациентах из 4 семей и 4 пациентах с интоксикацией витамином D после однократного приема 600 000 МЕ эргокальциферола [5]. Проведенный анализ трех генов (*CYP27B1*, *FGF23* и *KL*) не выявил патологии, а при анализе гена *CYP24A1* обнаружено пять разных мутаций, как гомозиготных, так и гетерозиготных [5]. В 2012 г. Tebben и соавт. сообщили о семье, многие члены которой имели гиперкальциемия, гиперкальциурию, нефролитиаз и повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Секвенирование гена *CYP24A1*, выполненное у пробанда и 7 членов семьи из трех поколений, выявило две канонические мутации сплайсинга. При генетическом анализе членов семьи обнаружен фенотип, связанный с одной или обеими мутациями, что возможно при аутосомно-доминантном типе наследования с частичной пенетрантностью [4]. Фенотип заболевания варьирует от тяжелых форм, диагностируемых в раннем младенчестве (тяжелая гиперкальциемия, связанная с обезвоживанием, рвотой, нефрокальцинозом и иногда смертью), до более легких форм, часто диагностируемых в зрелом возрасте и проявляющихся рецидивирующим нефролитиазом и нефрокальцинозом [4, 6, 8].

В настоящей работе представлен клинический случай рецидивирующего нефролитиаза, нефрокальциноза и умеренной ПТГ-независимой гиперкальциемической гиперкальциурии, выявленной у пациента 20 лет с историей нефролитиаза с 16 лет и с наследственной отягощенностью по мочекаменной болезни.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А., 20 лет, был госпитализирован в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на периодически возникающие почечные колики, судороги в мышцах ног при беге. Из анамнеза известно, что с 16 лет беспокоят приступы почечной колики. В возрасте 17 лет

был впервые выявлен конкремент левой почки, выполнена перкутанная нефролитолапаксия слева, нефростомия слева. По данным химического исследования удаленного конкремента: 20% — кальция оксалат дигидрат, 80% — карбонатапатит. С тех пор перенес 3 эпизода почечной колики. В возрасте 19 лет по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены камни почек и мочевого пузыря без нарушения уродинамики, нефрокальциноз. Выполнено 3 сеанса дистанционной ударно-волновой нефролитотрипсии слева, достигнута полная фрагментация камней.

На УЗИ почек в возрасте 20 лет (февраль 2020 г.) выявлены Эхо-признаки медуллярного нефрокальциноза, конкрементов обеих почек, пиелоктазии справа, кист обеих почек. В течение последних 4 лет при обследовании отмечались гиперкальциемия до 2,75 (2,15–2,55) ммоль/л, гиперкальциурия до 8,5 (2,5–8) ммоль/сут на фоне низко-нормального уровня ПТГ, гиперурикемия, нарушения функции почек не обнаружено. Из анамнеза известно, что отец пациента страдает мочекаменной болезнью, мать — здорова.

Пациент был проконсультирован эндокринологом, заподозрена первичная гиперкальциурия I типа на основании гиперкальциемии при низком ПТГ, нефролитиаза с детства, нефрокальциноза, гиперурикемии. Проведен полный анализ гена *AGXT* (MIM604285, транскрипт (RefSeq: NM 000030)). Проанализированы все кодирующие экзоны гена и прилежащие интронные участки — патогенных вариантов не выявлено.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре в отделении: рост 175 см, вес 67 кг, ИМТ 21,9 кг/м², АД 120/85 мм рт. ст., ЧСС 72 уд/мин. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. При лабораторном обследовании выявлены гиперкальциемия, снижение ПТГ, гиперкальциурия, нормофосфатурия (табл. 1, 2, 3). При обследовании костной системы обращало на себя внимание повышение маркеров костного обмена при низком ПТГ (4,41 пг/мл): остеокальцин — 77,48 нг/мл (24–70), С-концевой телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps, CTX) — 1,47 нг/мл (0,1–0,85). Таким образом, у пациента был подтвержден диагноз ПТГ-независимой гиперкальциемии, и далее было проведено обследование с целью дифференциальной диагностики.

С целью исключения гранулематозных заболеваний как причины гиперкальциемии выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекции — данных за патологию не получено. На рентгеновской остеоденситометрии двух отделов отмечалось снижение минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}) до -1,4 SD по Z-критерию, в проксимальном отделе шейки бедренной кости снижения МПК не выявлено (табл. 4). С целью исключения нарушения метаболизма витамина D как причины ПТГ-независимой гиперкальциемии проведено исследование метаболитов витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС): выявлен низкий уровень $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и высокое соотношение $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (табл. 5).

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

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,69	2,15–2,55
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,55	
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	1,13	0,74–1,52
Альбумин, г/л	47	35–50
Креатинин, мкмоль/л	83,5	63–110
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	116	
Мочевая кислота, мкмоль/л	515,29	202–416
Щелочная фосфатаза, ед/л	83	40–150
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	1,47	0,1–0,85
Остеокальцин, нг/мл	77,48	24–70

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

Параметр	Значение	Референсный интервал
Общий анализ мочи		
Прозрачность	Прозрачная	
рН	6	
Относительная плотность, г/мл	1,014	1,018–1,03
Оксалаты в моче	+++	Отрицательно
Уробилиноген, мкмоль/л	0	0–34
Кетоны, ммоль/л	0	0–0,5
Глюкоза, ммоль/л	0	0–2,8
Белок, г/л	0	0–0,2
Нитриты	не обнаружены	
Биохимический анализ утренней порции мочи		
Кальций/креатинин, ммоль/ммоль	0,3784341	0,1–0,8
Кальций, ммоль/л	5,63	1,7–5,3
Креатинин, мкмоль/л	14 877,095	3450–22 900
Анализ суточной мочи		
Фосфор, ммоль/сут	35,92	13–42
Кальций, ммоль/сут	9,72	2,5–8

Таблица 3. Данные гормонального обследования пациента А. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Паратгормон, пг/мл	4,41	15–65
ТТГ, мМЕ/л	2,482	0,25–3,5
Т4 свободный, пмоль/л	14,65	9–19
ЛГ, ед/л	8,18	2,5–11
ФСГ, ед/л	9,51	1,6–9,7
Пролактин, мЕд/л	373,3	78–380
Тестостерон, нмоль/л	23,2	11–28,2

Таблица 4. Рентгеновская остеоденситометрия пациента А.

Проксимальный отдел бедренной кости		Поясничный отдел позвоночника	
Отдел	Z-критерий (SD)	Отдел	Z-критерий (SD)
Neck	0,4	L _I	-1,7
Wards	0,4	L _{II}	-1,5
Troch	0,8	L _{III}	-1,0
		L _{IV}	-1,6
Total	0,7	L_I-L_{IV}	-1,4

Таблица 5. Результаты исследования 25(OH)D₃ и других метаболитов витамина D пациента А. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием

Параметр	Значение	Референсный интервал
25-гидроксивитамин-D ₂ (25-OH-D ₂), нг/мл	1,1	См. общий 25OHD
25-гидроксивитамин-D ₃ (25-OH-D ₃), нг/мл	52	См. общий 25OHD
Общий 25(OH)D ₃ , нг/мл	53,1	20–60
24-25-дигидроксивитамин-D ₃ (24,25(OH) ₂ D ₃), нг/мл	0,12	0,5–5,6
3-эпи-25-гидроксивитамин-D ₃ (3-epi-25-OH-D ₃), нг/мл	1,8	1–10
Соотношение 25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	467	7–25
1,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	69	Мужчины: 18–64 Женщины: 18–78

Таблица 6. Результаты исследования 25(OH)D₃ и других метаболитов витамина D отца пациента А. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием

Параметр	Значение	Референсный интервал
25-гидроксивитамин-D ₂ (25-OH-D ₂), нг/мл	0,2	См. общий 25-OH-D
25-гидроксивитамин-D ₃ (25-OH-D ₃), нг/мл	32	См. общий 25-OH-D
Общий 25(OH)D ₃ , нг/мл	32,2	20–60
24-25-дигидроксивитамин-D ₃ (24,25(OH) ₂ D ₃), нг/мл	1,5	0,5–5,6
3-эпи-25-гидроксивитамин-D ₃ (3-epi-25-OH-D ₃), нг/мл	2,7	1–10
Соотношение 25-OH-D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	21,3	7–25
1,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	63	Мужчины: 18–64 Женщины: 18–78

Принимая во внимание сочетание гиперкальциемической гиперкальциурии на фоне снижения ПТГ, нефролитиаза с 16 лет, исключение гипероксалурии, заподозрена гиперкальциемия, связанная с недостатком фермента, отвечающего на инактивацию витамина D и образование 24,25(OH)₂D₃. Выполнено молекулярно-генетическое исследование — высокопроизводительное параллельное секвенирование (next generation sequencing, NGS) панели генов-кандидатов, включающей ген *CYP24A1* (MiSeq, Illumina, USA). Была выявлена гомозиготная мутация в гене *CYP24A1* с.С1186Т(р.Р396W). Мутация многократно описана в литературе как патогенная [5, 9].

Установлен диагноз.

Код по МКБ10: E83.5 Нарушения обмена кальция.

Основное заболевание: Нарушение метаболизма витамина D: дефект гена *CYP24A1*, гомозиготный вариант с.С1186Т:р.Р396W (rs114368325;HGMD:CM116570). Гиперкальциемия ПТГ-независимая.

Осложнения основного заболевания: Мочекаменная болезнь: конкременты обеих почек. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Нефрокальциноз, Кисты левой почки. Гиперурикемия. Дислипидемия 2а.

Был обследован отец пациента А., все показатели в пределах референса: в анализах крови: кальций —

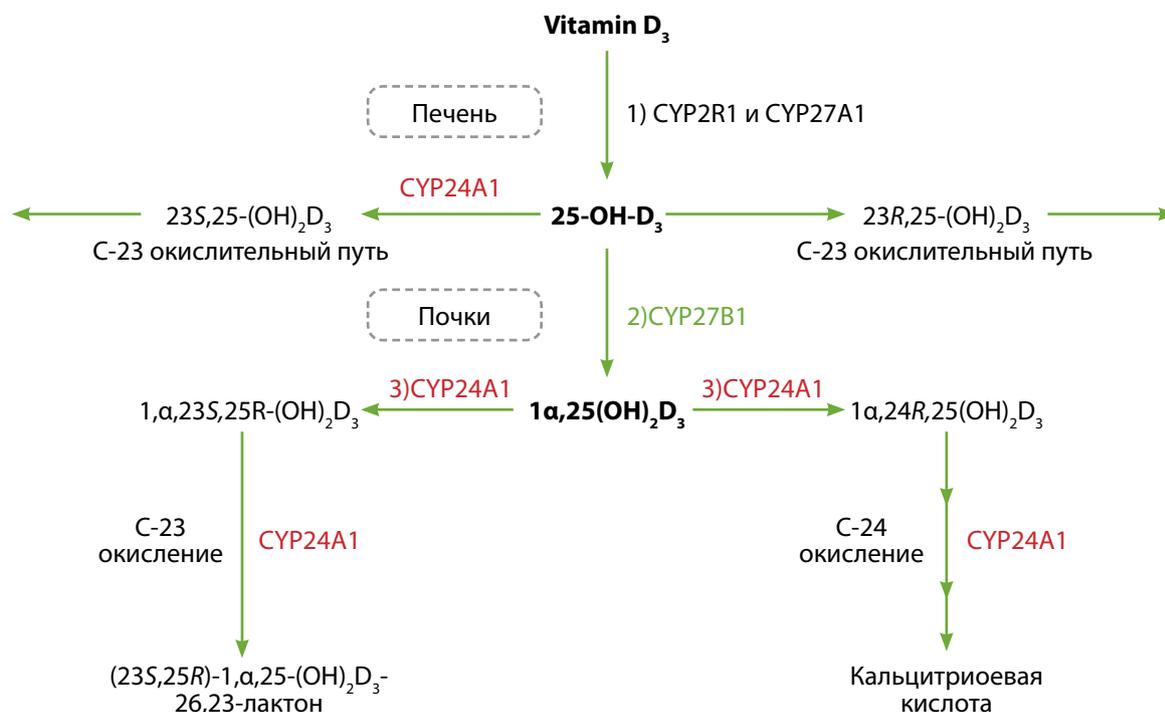


Рисунок 1. Этапы метаболизма витамина D.

2,42 ммоль/л, альбумин 45 г/л, кальций, скорректированный на альбумин, — 2,32 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,13, фосфор — 0,93 ммоль/л, паратгормон — 39,96 пг/мл, мочевая кислота — 373,25 мкмоль/л, также не выявлено нарушений метаболизма витамина D (табл. б), ввиду чего генетический анализ не проводили.

При выписке пациенту были рекомендованы ограничение молочных продуктов до 1 порции в день, питьевой режим с достаточным употреблением жидкости, использование солнцезащитных кремов, ограничение инсоляции, отказ от препаратов витамина D и кальция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз и злокачественные новообразования. Гиперкальциемия из-за повышенного всасывания кальция в кишечнике встречается реже и может быть вызвана нарушениями при приеме внутрь или метаболизме витамина D, гораздо реже — при приеме внутрь большого количества кальция вместе с абсорбируемой щелочью («молочно-щелочной синдром») [4].

Методом дифференциальной диагностики гиперкальциемии является определение ПТГ в крови: повышенный или высоко-нормальный уровень гормона указывает на первичный гиперпаратиреоз, выявление низких и низко-нормальных значений ПТГ свидетельствует о ПТГ-независимой гиперкальциемии [10]. ПТГ-независимую гиперкальциемию можно подразделить на гиперкальциемию, ассоциированную со злокачественными заболеваниями; гиперкальциемию, ассоциированную с избытком витамина D; другие, редкие причины гиперкальциемии. ПТГ-независимая гиперкальциемия вследствие злокачественных заболеваний может быть подразделена на гуморальную гиперкальциемию злокачественных заболеваний и гиперкальциемию вследствие остеолитического действия. Гуморальная гиперкальциемия злокачественных новообразований (humoral

hypercalcemia of malignancy) развивается вследствие избыточной продукции паратгормон-подобного пептида (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) опухолевыми клетками и является наиболее частой причиной гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях (до 80%) [11]. Эта форма гиперкальциемии наиболее характерна для больных мелкоклеточным раком легкого, органов головы и шеи, лимфопролиферативными заболеваниями [12]. До 20% случаев гиперкальциемии обусловлены метастазами в кости, что приводит к локальному остеолитическому процессу. Гиперкальциемия, связанная со злокачественными новообразованиями, также может быть вызвана экстраклеточным преобразованием $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ лимфомами, а также эктопической выработкой ПТГ. Каждый из них встречается редко и составляет 1% случаев [10].

Избыточная продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ чаще всего наблюдается при саркоидозе, но может возникать и при других гранулематозных заболеваниях, гранулемах инородных тел, а также при воспалительных заболеваниях и инфекциях. Гиперкальциемия при саркоидозе обусловлена ускоренным 1-гидроксилированием $25(\text{OH})\text{D}_3$ в активированных тканевых макрофагах, которые устойчивы к контролю по механизму обратной связи [13, 14]. Гиперкальциемия, опосредованная нарушениями метаболизма витамина D, развивается вследствие мутаций в гене *CYP24A1* [15,16]. Этот ген кодирует фермент 24-гидроксилазу, который отвечает за инактивацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за счет его метаболизма в $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ [5, 17]. Витамин D в норме подвергается начальной активации за счет 25-гидроксилирования в печени, катализируемого ферментом *CYP2R1*, в результате чего образуется $25(\text{OH})\text{D}_3$. Второе гидроксилирование 1α -гидроксилазой (*CYP27B1*) происходит в основном в почках, а также в экстраклеточных тканях, и превращает $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — активную форму витамина D [18]. На рис. 1 показаны этапы метаболизма витамина D и ферменты, отвечающие за эти превращения [19].

Ген *CYP24A1* человека кодирует митохондриальный белок из 514 аминокислот, обладающий 23- и 24-гидроксилазной активностью. Этот ген в основном экспрессируется в тканях, отвечающих за метаболизм $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: в почках, кишечнике и коже [17]. В норме 24-гидроксилаза обеспечивает эффективное преобразование 25-гидроксиколекальциферола $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в качестве альтернативы синтезу $1,25$ -дигидроксиколекальциферола $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — активного метаболита витамина D (кальцитриола). Содействие метаболизму $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способствует уменьшению запасов $25(\text{OH})\text{D}_3$, что приводит к ускоренному клиренсу кальцитриола [15]. Ген *CYP24A1* локализован на хромосоме 20q13.2 и состоит из 12 экзонов [16].

Мутации в гене *CYP24A1* приводят к нарушению функции фермента 24-гидроксилазы и накоплению активных метаболитов витамина D с последующим увеличением абсорбции кальция и развитием гиперкальциемии [17]. Накопление кальция внутри клеток почечного эпителия, канальцев и в интерстициальной ткани почек приводит к формированию нефрокальциноза и мочекаменной болезни [20, 21]. В последующем возможно развитие протеинурии, артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности. Персистирующая гиперкальциемия часто приводит к рецидивирующим инфекциям мочевой системы [22].

Для пациентов с гиперкальциемией, вызванной нарушением метаболизма витамина D, характерно изменение на денситометрии в виде снижения МПК. В статье Pietro Manuel Ferraro описал клинический случай 22-летнего пациента с гиперкальциемией, вызванной мутацией *CYP24A1*, у которого было выявлено снижение МПК максимально в шейке бедренной кости до -3 по Z-критерию. Авторы указывают, что полученные данные согласуются с предыдущими наблюдениями и причину можно объяснить прямым воздействием высоких уровней $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на остеокласты костной ткани [23].

Пациенты с мутациями в *CYP24A1* подвержены риску усугубления гиперкальциемии под воздействием тиазидных диуретиков, а также добавок кальция и витамина D. Риск существует и при применении других медицинских препаратов, снижающих выведение кальция с почками или вызывающих гиперкальциемию из-за ускоренной резорбции костной ткани, что требует персонализированного подхода к лечению заболеваний данных пациентов [4].

Терапия пациентов с мутациями *CYP24A1* направлена на контроль гиперкальциемии. В тяжелых случаях лечение начинается с обильной инфузионной терапии с последующим введением петлевых диуретиков, таких как фуросемид [1]. Тиазидные диуретики противопоказаны, так как они увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных отделах нефрона и способствуют усугублению гиперкальциемии [24]. Другие варианты включают применение кальцитонина и бисфосфонатов [1]. Терапия бисфосфонатами эффективна при гиперкальциемии злокачественных новообразований. Применение бисфосфонатов при лечении гиперкальциемии, вызванной иными причинами, на предмет безопасности и эффективности изучено в меньшей степени. Действие препаратов заключается в уменьшении резорбции кости за счет стимулирования апоптоза остеокластов. В настоящее время

бисфосфонатами, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США для лечения гиперкальциемии злокачественных новообразований, являются памидронат и золедронат, также для лечения онкогенной гиперкальциемии может применяться деносумаб [24].

Кальцитонин используется в качестве одного из методов лечения гиперкальциемического криза. Его эффект обусловлен уменьшением резорбции костной ткани остеокластами и стимулированием кальциуреза. Он обладает самым быстрым началом действия из всех доступных лекарственных средств и используется в комбинации с внутривенными бисфосфонатами у пациентов при тяжелой гиперкальциемии [25, 26], но ввиду короткой продолжительности действия и наличия феномена «ускользания от гипокальциемического эффекта» применяется в настоящее время редко. Применение кортикостероидов для снижения всасывания кальция в кишечнике не рекомендуется при гиперкальциемии, связанной с мутациями в *CYP24A1* [27], поскольку терапевтический эффект препаратов требует наличия функционирующего фермента *CYP24A1* [28].

Другой терапевтический подход направлен на модуляцию метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Кетоконазол снижает синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ путем ингибирования фермента *CYP24B1* и был эффективен у пациентов, имеющих мутации в *CYP24A1* [29, 30]. Учитывая токсичность кетоконазола при длительном применении, в качестве альтернативы был предложен флуконазол [31]. Рифампицин, учитывая его способность индуцировать фермент *CYP3A4*, катализирует неспецифическое гидроксирование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ до неактивного метаболита $1,23,25(\text{OH})_3\text{D}_3$, и его применение в целом дает хорошие результаты [32]. Независимо от фармакологических подходов, кажется разумным избегать приема экзогенных добавок витамина D, применять низкокальциевую диету и избегать чрезмерного воздействия солнечного света, даже если преимущества этих подходов остаются неясными [33].

В представленном нами случае у пациента в возрасте 16 лет с клиническими проявлениями в виде почечной колики выявлен нефролитиаз, затем признаки нефрокальциноза и гиперкальциемии, и только через 2 года впервые была выявлена умеренная гиперкальциемия при низком уровне ПТГ. Снижения скорости клубочковой фильтрации не обнаружено. Затем была предпринята попытка диагностики одной из причин ПТГ-независимой гиперкальциемии — первичной гипероксалурии, редкого заболевания, сопровождающегося нефролитиазом и нефрокальцинозом. Уровень оксалата в моче и генетический анализ дали отрицательный результат. При обследовании в ЭНЦ подтверждены нефролитиаз и нефрокальциноз на фоне низкого ПТГ, небольшой гиперкальциемии и гиперкальциурии. Существенного снижения МПК не обнаружено (начальная остеопения в позвонках $-1,4$ SD по Z-критерию), но наблюдалось повышение маркеров костного метаболизма (остеокальцин 77,48 нг/мл и C-концевой телопептид коллагена 1 типа 1,47 нг/мл), что требует динамического наблюдения. Медикаментозное лечение не назначено, даны рекомендации по питанию, гидратации, не принимать препараты и добавки, содержащие витамин D, избегать инсоляции. Также необходимо отметить, что у отца нашего пациента в течение многих лет имеется мочекаменная

болезнь, но при обследовании в ЭНЦ патологии метаболизма витамина D, уровня кальция, фосфора, маркеров костного обмена выявлено не было, пока генетический анализ не проводился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен случай длительной умеренной гиперкальциемии и гиперкальциурии у молодого пациента, вызванной мутацией в гене *CYP24A1*, что привело к развитию нефролитиаза и рецидивирующей почечной колике.

Ключевую роль играло определение метаболитов витамина D у пациента, в ходе которого был выявлен низкий уровень $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и высокое соотношение $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что подтвердило патогенез заболевания. Диагностической особенностью нашего случая является то, что впервые в России диагноз гиперкальциемии вследствие мутации в *CYP24A1* заподозрен на основании определения метаболитов витамина D, а потом подтвержден генетически.

Гиперкальциемия, вызванная нарушением инактивации витамина D, является редким, однако потен-

циально опасным заболеванием и требует проведения дифференциальной диагностики при состояниях, сопровождающихся повышением уровня кальция в крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям авторства 1, 2, 3, 4.

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.

Согласие пациента. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cappellani D, Brancatella A, Kaufmann M, et al. Hereditary Hypercalcemia Caused by a Homozygous Pathogenic Variant in the *CYP24A1* Gene: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4982621>
- Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2389-2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1106636>
- Fisken RA, Heath DA, Bold AM. Hypercalcaemia — A Hospital Survey. *QJM An Int J Med*. 1980;49:405-418. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067631>
- Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A Lifetime of Hypercalcemia and Hypercalciuria, Finally Explained. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):708-712. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3802>
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):410-421. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103864>
- Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1953;265:255-256.
- Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, et al. Infantile Hypercalcemia and Hypercalciuria: New Insights into a Vitamin D-Dependent Mechanism and Response to Ketoconazole Treatment. *J Pediatr*. 2010;157(2):296-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.025>
- O'Keefe DT, Tebben PJ, Kumar R, et al. Clinical and biochemical phenotypes of adults with monoallelic and biallelic *CYP24A1* mutations: evidence of gene dose effect. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):3121-3125. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3615-6>
- Pronicka E, Ciara E, Halat P, et al. Biallelic mutations in *CYP24A1* or *SLC34A1* as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IH cases. *J Appl Genet*. 2017;58(3):349-353. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0397-2>
- Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem*. 2012;45(12):954-963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025>
- Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp042806>
- Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли // *Практическая онкология*. — 2006. — Т. 7. — №2. — С. 101-107. [Semenova A.I., Hypercalcemia and Tumor Disintegration Syndrome. *Practical Oncology*. 2006;7(2):101-107. (In Russ.)]
- Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare Causes of Hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6316-6322. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0675>
- Kallas M, Green F, Hewison M, et al. Rare Causes of Calcitriol-Mediated Hypercalcemia: A Case Report and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3111-3117. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2673>
- Carpenter TO. *CYP24A1* loss of function: Clinical phenotype of monoallelic and biallelic mutations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:337-340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.006>
- Hahn CN, Baker E, Laslo P, et al. Localization of the human vitamin D 24-hydroxylase gene (*CYP24*) to chromosome 20q13.2—>q13.3. *Cytogenetics and Cell Genetics*. 1993;62(4):192-193. doi: <https://doi.org/10.1159/00013347>
- Jiráčková J, Hyšpler R, Alkanderi S, et al. Novel *CYP24A1* Mutation in a Young Male Patient with Nephrolithiasis: Case Report. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):870-877. doi: <https://doi.org/10.1159/000500922>
- DeLuca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Federation Proceedings*. 1974;33(11):2221-2219.
- Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. 1,25-(OH)₂D-24 Hydroxylase (*CYP24A1*) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):649-657. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05360512>
- Dinour D, Beckerman P, Ganon L, et al. Loss-of-Function Mutations of *CYP24A1*, the Vitamin D 24-Hydroxylase Gene, Cause Long-standing Hypercalciuric Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis. *J Urol*. 2013;190(2):552-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.3188>
- Sayers J, Hynes A, Rice S, et al. Searching for *CYP24A1* mutations in cohorts of patients with calcium nephrolithiasis. *OA Nephrol*. 2013;1(1). doi: <https://doi.org/10.13172/2053-0293-1-1-525>
- Тихонович Ю.В., Колодкина А.А., Куликова К.С., и др. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 51-57. [Tikhonovich YuV, Kolodkina AA, Kulikova KS, et al. Idiopathic infantile hypercalcemia. Description of clinical cases and review. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):51-57. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763151>
- Ferraro PM, Minucci A, Primiano A, et al. A novel *CYP24A1* genotype associated to a clinical picture of hypercalcemia, nephrolithiasis and low bone mass. *Urolithiasis*. 2017;45(3):291-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0923-4>

24. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *The American Journal of medicine*. 2015;128(3):239-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.030>
25. Ralston SH, Alzaid AA, Gardner MD, et al. Treatment of cancer associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin. *British medical Journal*. 1986;292(6535):1549-1550. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6535.1549>
26. Thiebaud D, Jacquet AF, Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(10):2125-2128. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390210095021>
27. Colussi G, Ganon L, Penco S, et al. Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1): implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):636-643. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft460>
28. St-Arnaud R. CYP24A1-deficient mice as a tool to uncover a biological activity for vitamin D metabolites hydroxylated at position 24. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):254-256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.002>
29. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL, et al. Hypercalcemia, Hypercalciuria, and Elevated Calcitriol Concentrations with Autosomal Dominant Transmission Due to CYP24A1 Mutations: Effects of Ketoconazole Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):E423-E427. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1935>
30. Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, et al. Infantile Hypercalcemia and Hypercalciuria: New Insights into a Vitamin D-Dependent Mechanism and Response to Ketoconazole Treatment. *J Pediatr*. 2010;157(2):296-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.025>
31. Sayers J, Hynes AM, Srivastava S, et al. Successful treatment of hypercalcaemia associated with a CYP24A1 mutation with fluconazole: Fig. 1. *Clin Kidney J*. 2015;8(4):453-455. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv028>
32. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, et al. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients With CYP24A1 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1440-1446. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-4048>
33. Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1095-1117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jecl.2017.07.011>

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

Пушкарева Анастасия Станиславовна, ординатор [Anastasiia S. Pushkareva, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; e-mail: npushkareva96@mail.ru

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>;
eLibrary SPIN 3904-6017; e-mail Lilybet@mail.ru

Богданов Виктор Павлович [Victor P. Bogdanov]; ORCID: 0000-0001-6377-9056; eLibrary SPIN: 9956-8495;
e-mail: siberman@yandex.ru

Захарова Виктория Витальевна [Victoria V. Zakharova]; ORCID 0000-0001-5949-5317; eLibrary SPIN 1491-2770;
e-mail: neskvikk@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsi, PhD]; Researcher ID: C-3158-2014;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.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; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko MD, PhD, Professor];

ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.04.2021. Одобрена к публикации: 25.05.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Пушкарева А.С., Мамедова Е.О., Богданов В.П., Захарова В.В., Иоутси В.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Паратгормон-независимая гиперкальциемия и гиперкальциурия у пациента с нефролитиазом и нефрокальцинозом, обусловленные нарушением метаболизма витамина D вследствие дефекта гена *CYP24A1* // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LYa, Pushkareva AS, Mamedova EO, Bogdanov VP, Zakharova VV, Ioutsi VA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Parathyroid hormone-independent hypercalcemia and hypercalciuria of a patient with nephrolithiasis and nephrocalcinosis and impaired vitamin D metabolism due to a defect in the *CYP24A1* gene. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(1):26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИВАНА ИВАНОВИЧА ДЕДОВА



IVAN I. DEDOV (ON THE OCCASION OF HIS 80TH BIRTHDAY)

2021 год — юбилейный для заслуженного деятеля науки РФ, Президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академика И.И. Дедова, с именем которого связаны наиболее значимые достижения Российской эндокринологии.



И.И. Дедов — выдающийся организатор фундаментальной и прикладной эндокринологии. Пожалуй, ни одно из направлений современной эндокринологии не претерпело таких серьезных изменений за последние 30 лет, как патогенез, диагностика и лечение нарушений кальций-фосфорного обмена, метаболических болезней костной ткани. Остеопороз превратился из редкой патологии в немую, молчаливую эпидемию, что отчасти связано со старением населения и в большей степени — с прорывом в диагностике и лечении, в раскрытии механизмов развития патологии костной ткани. По сути, за последние 30 лет стартовало по инициативе академика И.И. Дедова новое направление в эндокринологии — изучение метаболизма костной ткани и вторичных остеопатий эндокринного генеза.

Уникальным представляется профессиональный путь И.И. Дедова.

Иваном Ивановичем получен ценный опыт в период работы на кафедре гистологии в Воронежском медицинском институте и в отделе нейроэндокринологии в г. Обнинске, где он трудился под руководством крупнейшего специалиста в области гормональной регуляции репаративных процессов профессора А.А. Войткевича. Значительное влияние на формирование научного мировоззрения И.И. Дедова оказало сотрудничество с академиком П.К. Анохиным — основоположником теории функциональных систем и механизмов внутреннего торможения, предложившим оригинальную гипотезу возникновения голода и насыщения в тесной связи с биологической теорией эмоций.

И.И. Дедов сначала работал на одной из старейших кафедр терапевтического профиля 1-го ММА им. И.М. Сеченова, а потом инициативно создал первую в стране кафедру эндокринологии в этом институте.

С 1988 г. в течение 30 лет И.И. Дедов — директор единственного в России и широко известного за ее пределами научно-исследовательского, клинко-диагностического, лечебного, организационно-методического и педагогического комплекса эндокринологического профиля. Будучи ученым с мировым именем, И.И. Дедов достойно продолжил дело своих учителей и внес огромный научный вклад в разработку самых приоритетных направлений в области эндокринологии. И.И. Дедов — автор фундаментальных и прикладных работ, известных в стране и за рубежом, практически по всем ключевым направлениям эндокринологии: генетика и иммунология сахарного диабета, разработка новейших технологий в области диагностики, лечения и профилактики поздних диабетических осложнений — ретинопатии, нефропатии, ишемической болезни сердца, синдрома диабетической стопы. И.И. Дедову принадлежит приоритет в разработке алгоритмов ранней диагностики, новейших методов и средств комплексной терапии болезней гипоталамо-гипофизарной системы, включая опухоли гипофиза; аутоиммунных, опухолевых и йододефицитных заболеваний щитовидной железы, функциональной системы, регулирующей рост и половые функции у мужчин и женщин, включая репродуктивную систему; радиационных и других аспектов эндокринологии. Иваном Ивановичем была инициирована целая серия научных работ и клинических рекомендаций по остеопорозу, гиперпаратиреозу, гипопаратиреозу, метаболизму витамина D и его нарушений при эндокринных заболеваниях, распространенности дефицита витамина D в России, исследований в сфере редких костных болезней.

В течение 24 лет существования журнала «Остеопороз и остеопатии» И.И. Дедов является членом редакционной коллегии журнала.



Иван Иванович Дедов является обладателем важных государственных и международных наград:

- Заслуженный деятель науки РФ (25 июня 1997 г.);
- Орден «Дружбы народов» (12 сентября 1994 г.);
- Медаль «В память 850-летия Москвы» (26 февраля 1997 г.);
- Полный кавалер Ордена «За заслуги перед Отечеством» (19 февраля 2001 г., 18 октября 2004 г.; 2 февраля 2008 г., 26 июня 2013 г.);
- Лауреат высшей награды Российской академии медицинских наук «Премии и золотой медали им. Н.И. Пирогова»;
- Орден Франции «Командора за заслуги» (5 декабря 2013 г.);
- премия Правительства Российской Федерации 2013 г. и звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники» за создание и внедрение в практику здравоохранения Российской Федерации системы современных технологий диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета (27 февраля 2013 г.);
- присвоение почетного титула «Рыцарь детства» с вручением диплома чести, мантии и шпаги (25 мая 2014 г. Председатель Российского детского фонда, академик РАО, писатель Лиханов Альберт Анатольевич удостоил академика И.И. Дедова);
- Орден «Почета» — февраль 2015 г.;
- лауреат Государственной Премии Российской Федерации в области науки и технологий за 2017 г. за серию работ по экспериментальной и клинической эндокринологии с научным обоснованием и внедрением в здравоохранение инновационной модели персонализированной (предупредительной) медицины (08.06.2018 г.);
- Медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (октябрь 2018 г.);
- Орден святителя Луки (архиепископа Крымского) I степени (февраль 2021 г.);
- Герой Труда Российской Федерации (указ Президента РФ №83 от 12.02.2021 г.).

В этот юбилейный год желаем Дедову Ивану Ивановичу здоровья, новых творческих свершений, успехов, выполнения намеченных планов и реализации масштабных проектов модернизации эндокринологической службы в Российской Федерации.

