

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

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 24 №3 2021
2021 VOL. 24 ISS. 3

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +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 "Печатный Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 24.12.2021 г.

Подписано в печать 30.12.2021 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, №3

Июль-Сентябрь

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)

Древалъ А.В., д.м.н., проф. (Москва)

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

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

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

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

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

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

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

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Deputy Editor-in-Chief

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5450

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66

e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

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

PUBLISHER

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

SUBSCRIPTION

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

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 24 Issue 3

July-September

2021

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

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

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

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

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

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
---------------------------	--	------------------

Е.А. Вильмс, Е.В. Добровольская, М.С. Турчанинова, Е.А. Быкова, И.А. Сохошко ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ВИТАМИНОМ D: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	4	Vilms E.A., Dobrovolskaya E.V., Turchaninova M.S., Bykova E.A., Sohoshko I.A. VITAMIN D STATUS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY CONNECTIVE TISSUE DISEASES: A CROSS-SECTIONAL STUDY
--	---	--

НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
---------------	--	--------

Ф.М. Радугин, Т.Л. Каронова ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ФОКУС НА ВИТАМИН K2	11	Radugin F.M., Karonova T.L. BONE METABOLISM IN DIABETES MELLITUS: FOCUS ON VITAMIN K2
---	----	--

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
--------------------	--	-------------

Л.Я. Рожинская, Д.Г. Сардаева, Н.Ю. Калининко, А.М. Чуканова, Н.В. Тарбаева, С.А. Бурякина, В.П. Владимирова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко СИНДРОМ МАККЬЮНА–ОЛБРАЙТА–БРАЙЦЕВА: ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ	19	Rozhinskaya L.Y., Sardaeva D.G., Kalinchenko N.Y., Chukanova A.M., Tarbaeva N.V., Buryakina S.A., Vladimirova V.P., Belaya Z.E., Melnichenko G.A. MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME: DESCRIPTION OF THREE CLINICAL CASES, FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT
--	----	--

НОВОСТИ		NEWS
---------	--	------

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ СИМПОЗИУМЕ ПО ОСТЕОПОРОЗУ	33	REPORT ON THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON OSTEOPOROSIS
---	----	---

ЮБИЛЕЙ		ANNIVERSARY
--------	--	-------------

ЮБИЛЕЙ ЕВГЕНИИ ИВАНОВНЫ МАРОВОЙ, ВЫДАЮЩЕГОСЯ РОССИЙСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА, ПРОФЕССОРА, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ЛАУРЕАТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ СССР	36	EVGENIA IVANOVNA MAROVA — AN OUTSTANDING RUSSIAN ENDOCRINOLOGIST, PROFESSOR, PHD, LAUREATE OF THE USSR STATE PRIZE
---	----	--

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ВИТАМИНОМ D: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Е.А. Вильмс^{1*}, Е.В. Добровольская², М.С. Турчанинова¹, Е.А. Быкова², И.А. Сохошко¹

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

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

Обоснование. Помимо регуляции минерального обмена и метаболизма костной ткани, витамин D важен для поддержки структуры и других видов соединительной ткани. В исследованиях дискутируется роль витамина D в патогенезе системных воспалительных заболеваний соединительной ткани, аутоиммунных болезней. Представляют интерес результаты изучения этой проблемы в различных географических регионах мира.

Цель. Сравнительная оценка обеспеченности витамином D пациентов с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани и пациентов, не имевших ревматических заболеваний.

Материалы и методы. В настоящем поперечном наблюдательном исследовании проанализирована обеспеченность витамином D следующих групп: пациенты с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани, не принимающие препараты витамина D, пациенты с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани, принимающие препараты витамина D, и «условно здоровые» лица без жалоб, обследованные в аналогичный период, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Обеспеченность витамином D исследуемых пациентов определяли по уровню содержания метаболита витамина D кальцидиола в сыворотке крови.

Период исследования: январь 2019— декабрь 2020 г.

Результаты. Проанализированы данные 625 пациентов, обратившихся за указанный период в Омский региональный центр профилактики и лечения остеопороза. Среди пациентов основной группы, не принимавших препараты витамина D, был выявлен дефицит у 54,7% обследованных, оптимальная обеспеченность — у 11,2%. Медианная концентрация 25(OH)D в сыворотке крови находилась в диапазоне дефицита (19,0 нг/мл). Участники исследования, относящиеся к группе сравнения, имели дефицит в 44,1% случаев и оптимальную обеспеченность — в 21,5%.

Исследуемые основной группы, получающие препараты витамина D, имели максимальное количество лиц с оптимальным статусом — 37,0%, в то же время значительная часть обследованных имели дефицит различной степени выраженности — 29,1%. Кроме того, эта группа характеризовалась наиболее высоким медианным значением метаболита 25(OH)D в сыворотке — 26,0 нг/мл.

Заключение. Проведен сравнительный анализ D-витаминного статуса пациентов с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани и «условно здоровых» лиц без жалоб, который позволил установить различия в обеспеченности в зависимости от имеющегося заболевания, а также от проводимой терапии препаратами витамина D. Лица с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани имели существенно более низкую обеспеченность витамином D, чем «условно здоровые» лица. В случае получения дотаций витамина обеспеченность им в группе пациентов была статистически значимо выше как в сравнении с пациентами, не принимающими витамин, так и в сравнении с лицами из группы сравнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; системные воспалительные заболевания соединительной ткани; обеспеченность витамином D; Омская область; гиповитаминоз.

VITAMIN D STATUS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY CONNECTIVE TISSUE DISEASES: A CROSS-SECTIONAL STUDY

© Elena A. Vilms^{1*}, Evgeniya V. Dobrovolskaya², Maria S. Turchaninova¹, Elena A. Bykova², Igor A. Sohoshko¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

Background. In addition to regulating mineral metabolism and bone metabolism, vitamin D is important for supporting structure and other types of connective tissue. Studies have shown the role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of systemic inflammatory diseases of the connective tissue, autoimmune diseases. The results of studying this problem in countries with different geographic locations are also of interest.

Aim. Comparative assessment of vitamin D status of patients with systemic inflammatory diseases of the connective tissue and patients without rheumatic diseases.

Materials and methods. This cross-sectional observational study analyzed the vitamin D supply of the following groups: patients with systemic inflammatory diseases of the connective tissue who do not take vitamin D preparations, patients

with systemic inflammatory diseases of the connective tissue who take vitamin D preparations, and «conditionally healthy» individuals, without complaints, examined in the same period comparable in gender and age with the patients of the main group. The vitamin D supply of the studied patients was determined by the level of the content of the vitamin D metabolite calcidiol in the blood serum 25 (OH) D. Study period: January 2019 to December 2020.

Results. The data of 625 patients who applied to the Osteoporosis Prevention and Treatment Center for the specified period were analyzed. Among the patients of the main group who did not take vitamin D preparations, a deficiency was revealed in 54.7% of the examined, the optimal provision in 11.2%. The median serum 25 (OH) D concentration was in the range of 19.0 ng / ml deficiency. The study participants belonging to the comparison group had a deficit in 44.1% of cases and an optimal provision in 21.5%. The study group of the main group receiving vitamin D preparations had the maximum number of individuals with the optimal status — 37.0%, while a significant part of the examined had a deficit of varying severity — 29.1%. In addition, this group was characterized by the highest median serum metabolite 25 (OH) D — 26.0 ng / ml.

Conclusion. A comparative analysis of the D-vitamin status of patients with systemic inflammatory diseases of the connective tissue and «conditionally healthy» individuals without complaints was carried out, which made it possible to establish differences in the provision depending on the existing disease, as well as depending on the therapy with vitamin D preparations. A lower supply of vitamin D than control group «healthy» individuals. In the case of receiving vitamin subsidies, the provision with it in the group of patients was statistically significantly higher, both in comparison with patients who did not take the vitamin, and in comparison, with individuals from the comparison group.

KEYWORDS: vitamin D; systemic inflammatory diseases of connective tissue; vitamin D status; Omsk region; hypovitaminosis.

ОБОСНОВАНИЕ

Влияние витамина D на структуру и функции различных типов соединительной ткани известно достаточно давно, в том числе на такие процессы, как регуляция клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов [1, 2]. Кроме того, витамин D оказывает влияние на объем мышц, их тонус и мышечную силу, регулирует процессы мышечного сокращения-расслабления. Метаболит 25(OH)D обладает иммунорегуляторной активностью, поэтому обеспеченность витамином D является важным фактором, влияющим на возникновение многих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [3, 4].

В исследованиях установлена связь между дефицитом витамина D в организме и заболеваниями соединительной ткани, что отражается на их распространенности [5–8]. Например, более низкий риск развития аутоиммунных заболеваний был выявлен вблизи экватора, где синтез холекальциферола в коже может происходить более длительный период в течение года [9, 10].

Также изучались клинические последствия приема витамина D при различных ревматических заболеваниях [10, 11]. На сегодняшний день остается открытым вопрос: является ли дефицит 25(OH)D первичным феноменом, проявлением основного заболевания или его осложнением. Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, увеличивает риск развития остеопороза [8, 12, 13]. Важным фактором, усугубляющим дефицит витамина D, является прием глюкокортикоидов, основное негативное влияние которых связано с нарушением баланса между процессами костного ремоделирования: подавление формирования костной ткани при одновременной активации костной резорбции. Установлено, что у большинства принимавших эти препараты уже в первые месяцы от начала терапии отмечается снижение содержания 25(OH)D₃ [14].

Дефицит и недостаточность витамина D достаточно широко распространены, однако представляет интерес их сравнительная у разных возрастных групп населения с имеющимися сопутствующими патологиями, в странах с различным географическим положением [4, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка обеспеченности витамином D пациентов с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани (СВЗСТ) и пациентов, не имевших ревматических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

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

Время исследования. Январь 2019–декабрь 2020 г.

Исследуемые популяции

В качестве **основной группы** в исследование включены пациенты с СВЗСТ, направленные в клинический диагностический центр г. Омска за указанный период (n=529), в том числе пациенты с артритами (коды МКБ-10 M03–M14), системными поражениями соединительной ткани (СПСТ) (M30–M36) и спондилитами, спондилопатиями (M45, M46).

В зависимости от факта приема препаратов витамина D пациенты основной группы в целях сравнительного анализа подразделялись на соответствующие подгруппы: **подгруппа 1** — пациенты, не принимающие витамин D, и **подгруппа 2** — пациенты, принимающие витамин D. Факт приема препаратов витамина D фиксировался при опросе перед проведением лабораторного обследования. К числу принимающих витамин D были отнесены те пациенты, которые регулярно принимали указанные препараты в период обследования и (или) предшествующий ему период в течение 1 мес с длительностью приема не менее 2 нед.

Группа сравнения была сформирована из «условно здоровых» лиц без жалоб, обследованных в аналогичный период (n=815), сопоставимых по полу и возрасту (p=0,0898) с пациентами основной группы. В группу сравнения пациенты, принимающие препараты витамина D, не включались.

Дизайн исследования

Наблюдательное поперечное сравнительное исследование.

Методы

Обеспеченность витамином D исследуемых пациентов определяли по уровню содержания метаболита витамина D кальцидиола в сыворотке крови [25(ОН)D], взятой натощак из локтевой вены. Определение проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Architect i2000 (Abbott Laboratories, США) в аккредитованной лаборатории Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический диагностический центр».

Оценку обеспеченности давали на основании следующих критериев: нормальным считали содержание 25(ОН)D в пределах 30,01–80 нг/мл, 20,01–30 нг/мл соответствовали недостаточности, 10,01–20 нг/мл — дефициту, <10 нг/мл — глубокому дефициту, >80 нг/мл — потенциально опасному содержанию [16].

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета STATISTICA-6 и возможностей MS Excel. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения количественных признаков для определения статистической значимости различий в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни, H-критерий Краскела–Уоллиса. Во всех процедурах статистического

анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В таблице приведены следующие параметры и их условные обозначения: P25, P50, P75 — соответственно 25-й, 50-й (медиана), 75-й процентиля содержания витамина в сыворотке крови. Удельный вес лиц в группах по анализируемым признакам выражался в процентах, рассчитывалась стандартная ошибка показателя. Различия между выборочными долями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Межгрупповые сравнения качественных данных в трех и более градациях проведены с использованием 2I-статистики Кульбака, рассматриваемой как непараметрический дисперсионный анализ.

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России 18 ноября 2017 г., протокол №36/2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных пациентов с СВЗСТ (n=529) более половины 56,7% (n=300) имели диагноз артрит, пациенты с СПСТ составили 30,6% (n=162), больные спондилитами, спондилопатиями — 12,7% (n=67).

Доля пациентов, принимающих препараты витамина D (подгруппа 2), составила 24,0±1,86% (n=127). Сформировавшиеся подгруппы имели отличия по составу пациентов в зависимости от заболевания (табл. 1). В подгруппе 2 доля пациентов с СПСТ (M30–M36) была выше, чем в подгруппе 1.

Анализ обеспеченности был проведен отдельно у 402 пациентов с СВЗСТ, не принимающих препараты витамина D, и 127 пациентов, указавших на прием препаратов.

Медианное значение возраста пациентов подгруппы 1 (не принимающих препараты витамина D) не отличалось

Таблица 1. Характеристика сывороточных концентраций 25(ОН)D в различных группах пациентов, нг/мл

Группа	n	Медиана возраста	Количественная оценка содержания 25(ОН)D в организме, нг/мл		
			P25	Медиана	P75
Обследованные основной группы, не принимающие препараты витамина D (подгруппа 1), с установленными диагнозами					
- артриты	235	62,0	14,5	19,2	25,6
- СПСТ	112	57,5	12,3	18,7	25,4
- спондилиты, спондилопатии	55	54,0	13,1	18,7	23,4
Н-критерий 0,83; p=0,661					
Всего	402	60,5	13,7	19,0	25,2
Обследованные основной группы, принимающие препараты витамина D (подгруппа 2), с установленными диагнозами					
- артриты	65	66,0	17,96	25,2	34,2
- СПСТ	50	61,5	21,0	26,3	33,9
- спондилиты, спондилопатии	12	59,5	18,2	29,5	34,3
Н-критерий 0,63; p=0,728					
Всего	127	64,0	18,7	26,0	34,1
Обследованные группы сравнения «здоровые» лица					
Всего	815	59,0	16,00	21,50	28,80

от показателя группы сравнения ($p=0,9640$). Медиана возраста пациентов подгруппы 2 (принимающих препараты витамина D) была выше, чем подгруппы 1 ($p=0,0005$) и пациентов группы сравнения ($p=0,0002$).

Группы имели различия по возрасту в зависимости от патологии.

Обследование пациентов основной группы, не принимавших препараты витамина D (отнесенных в подгруппу 1), показало следующие результаты. Медианная концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составила 19,0 (13,7; 25,2) нг/мл и варьировала от 3,0 нг/мл до 59,4 нг/мл (см. табл. 1).

У пациентов с СПСТ и пациентов с воспалительными спондилопатиями медианные значения 25(OH)D оказались почти одинаковыми — 18,67 и 18,70 нг/мл соответственно. Пациенты с артритами имели несколько более высокую медианную концентрацию — 19,2 нг/мл, однако статистически значимых различий в описываемых нозологических группах пациентов не отмечено ($H=0,83$; $p=0,661$).

Только у 11,2% пациентов подгруппы 1 определена оптимальная обеспеченность витамином D, недостаточность выявлена у 34,1%, более половины обследованных имели дефицит различной степени (54,7%) (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2. Структура проявлений D-витаминного статуса в исследуемых группах пациентов, %

Группы	Обеспеченность витамином D (по содержанию 25(OH)D, нг/мл) (в %)			
	<10	10–19	20–30	>30
Обследованные основной группы, не принимающие препараты витамина D (подгруппа 1), с установленными диагнозами				
- артриты (n=235)	6,4	46,4	35,3	11,9
- СПСТ (n=112)	9,8	47,2	32,1	10,7
- спондилиты, спондилопатии (n=55)	7,3	50,9	32,7	9,1
	$2I=1,96$; $p>0,05$			
Всего (n=402)	7,5	47,2	34,1	11,2
Обследованные основной группы, принимающие препараты витамина D (подгруппа 2), с установленными диагнозами				
- артриты (n=65)	3,1	30,7	29,2	36,0
- СПСТ (n=50)	4,0	18,0	42,0	36,0
- спондилиты, спондилопатии (n=12)	8,3	25,0	25,0	41,7
	$2I=4,28$; $p>0,05$			
Всего (n=127)	3,9	25,2	33,9	37,0
Обследованные группы сравнения — «условно здоровые» лица				
Всего (n=818)	4,5	39,6	34,4	21,5
	$2I=53,2$; $p<0,001$			

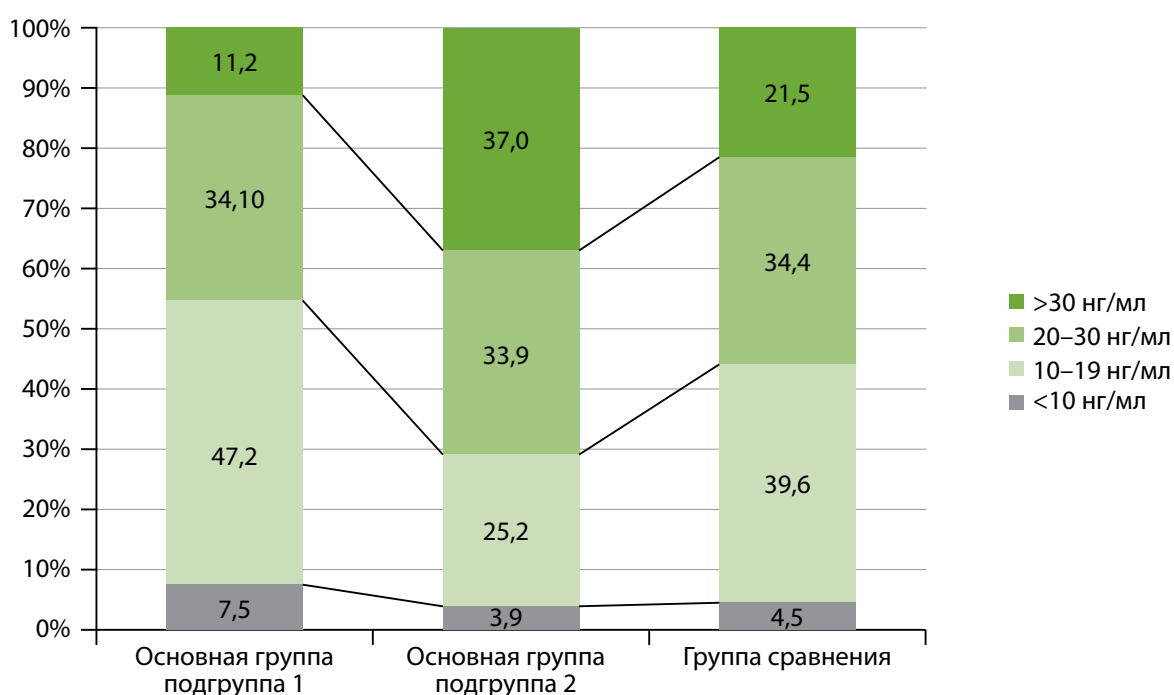


Рис. 1. Структура проявлений D-витаминного статуса у пациентов групп исследования, %.

Пациенты основной группы, получающие терапию препаратами витамина D (подгруппа 2), по результатам исследования, безусловно, имели лучшую обеспеченность: медианное значение 25(OH)D составило 26,0 нг/мл (в сравнении с подгруппой 1: U-критерий 16 030; $p < 0,001$). Доля обследуемых с нормальным уровнем витамина D была выше как минимум в 3 раза и составила 37,0%. Доля пациентов с дефицитными состояниями составляла 29,1% обследованных.

Пациенты группы сравнения имели медианное значение 25(OH)D, находящееся в диапазоне недостаточности, — 21,5 нг/мл ($p < 0,001$ в сравнении как с пациентами подгруппы 1, так и подгруппы 2 основной группы). Доля лиц с оптимальной обеспеченностью витамином D была в этой группе в 2 раза выше, чем в основной группе не принимающих препараты витамина D и составляла 21,5%; участники группы, имеющие дефицит, составили 44,1%.

Следует отметить, что у пациентов основной группы, подгруппы 1 медианные значения 25(OH)D были ниже, чем у обследуемых группы сравнения ($p = 0,004$).

В группе обследованных с СВЗСТ, получающих препараты витамина D, уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше показателя пациентов основной группы, не принимающих препараты витамина D ($p < 0,001$), а также лиц группы сравнения. Тем не менее медианное значение 25(OH)D у пациентов, указавших на прием препаратов, не достигало даже нижней границы оптимальной обеспеченности (30 нг/мл).

В целом 3 группы существенно отличались друг от друга по уровню 25(OH)D в сыворотке крови ($H = 50,57$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Структура показателей D-витаминного статуса у пациентов с СВЗСТ имела отличия от лиц без ревматических заболеваний, принадлежащих к такой же возрастной группе. Следует заметить, что в трех анализируемых группах удельный вес обследуемых с субоптимальным статусом не отличался и составлял 33–34%. Различия в группах были обусловлены прежде всего разным количеством обследуемых с выявленным дефицитом: наиболее распространен он был среди пациентов с СВЗСТ, не принимающих препараты витамина D, и составлял 54,7%. Причем наибольшая доля обследованных с дефицитом была выявлена в группе пациентов с диагнозами спондилиты и спондилопатии — 58,2%. Доля лиц с оптимальной обеспеченностью также значительно различалась в анализируемых группах: минимальной была в группах не принимающих препараты витамина D, среди больных СВЗСТ — 11,2%, среди «здоровых» — 20,1%. Самое большое количество обследуемых с оптимальной обеспеченностью витамином D было выявлено в группе больных СВЗСТ, принимающих препараты витамина D.

Таким образом, дефицит витамина D у больных СВЗСТ отмечался чаще, чему, вероятно, способствовал ряд причин. В том числе: короткое время пребывания вне помещений в связи с наличием хронического заболевания и ограничением двигательной активности, защита от солнечных лучей и избегание инсоляции, провоцирующей обострения СВЗСТ, возможно, также длительное лечение лекарствами, влияющими на метаболизм витамина D.

На фоне приема препаратов витамина D отмечена лучшая обеспеченность больных СВЗСТ в первую очередь за счет увеличения доли пациентов с оптимальным уровнем, а также за счет сокращения количества пациентов с дефицитом разных степеней.

Сопоставление с другими публикациями

В ряде работ также показана связь низкого сыровоточного уровня 25(OH)D с риском развития, активностью, тяжестью и прогнозом некоторых ревматических заболеваний (в первую очередь ревматоидного артрита и системной красной волчанки) [17]. Имеются данные о том, что около 20% больных анкилозирующим спондилитом имеют дефицит витамина D, в проведенном исследовании [9] в группе таких пациентов уровни витамина D в сыворотке были ниже, чем в контрольной группе. Однако в некоторых исследованиях показан более высокий уровень в сыворотке метаболита 25(OH)D у больных спондилитом, чем у здоровых лиц контрольной группы [8]. Установлено, что при ревматоидном артрите дефицит и недостаточность витамина D у пациентов встречаются довольно часто [18]. В то же время в ряде исследований дефицит встречался не чаще, чем у взятых в качестве контрольной группы лиц такого же возраста [19]. Также не всегда удается обнаружить зависимость метаболизма витамина D от приема стероидов при ревматоидном артрите [20].

Клиническая значимость результатов

Таким образом, наше исследование подтвердило, что среди пациентов с СВЗСТ более часто встречается дефицит различной степени 25(OH)D в сыворотке крови, чем среди здоровых, относящихся к такой же возрастной группе. Антирезорбтивное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действия метаболитов витамина D обосновывают целесообразность их применения при хронических воспалительных заболеваниях в комбинации с традиционными базисными средствами.

Ограничения исследования

Исследование носило поперечный характер. При оценке обеспеченности в группе пациентов, принимающих препараты витамина D, не учитывались длительность приема и дозировка препарата. Также ограничение связано с тем, что информацию о приеме препаратов и выполнении назначений получали со слов пациентов. В исследовании более 85% участников были женского пола.

Направления дальнейших исследований

Считаем целесообразным проведение дальнейших исследований по изучению причин и последствий нарушения обеспеченности витамином D, а также состояния костной ткани больных, страдающих СВЗСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина D у обследованных больных СВЗСТ отмечался чаще и был выражен сильнее, чем среди пациентов, не имевших ревматических заболеваний. Пациенты, получающие препараты витамина D, демонстрировали лучшую обеспеченность, но и среди них до 30% находились в состоянии недостаточности или дефицита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2015. 464 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D – changing paradigm*. Moscow: TORUS PRESS; 2015. 464 p. (In Russ.)].
2. Bikle DD. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1376:29-52. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13219>
3. Zwerina K, Baum W, Axmann R, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.142331>
4. Подчерняева Н.С., Геппе Н.А., Ивина А.А., Шпитонкова О.В. Обеспеченность витамином D детей с ревматическими заболеваниями // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — №5. — С. 18–23. [Podchernyaeva NS, Geppe NA, Ivina AA, Shpitonkova OV. Vitamin D status in children with rheumatic diseases. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):18-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-18-23>
5. Hong Q, Xu J, Xu S, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53(11):1994-2001. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu173>
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
7. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev*. 2010;9:507-510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.02.011>
8. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(5):343-346. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.52.5.343>
9. Baskan MB, Dogan PY, Sivas F, et al. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatology Int*. 2010;30(3):375-381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0975-7>
10. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96:23(e7024). doi: <https://doi.org/10.1097/JMD.00000000000007024>
11. Jeffery LE, Henley P, Mariam N, et al. Decreased sensitivity to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in T cells from the rheumatoid joint. *Journal of Autoimmunity*. 2018;88:50-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.10.001>
12. Мясоутова Л.И., Лапшина С.А., Салихов И.Г., Васильева А.Г. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — №3. — С. 14-18. [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, Vasil'eva AG. The change in mineral bone density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2011;14(3):14-18. (In Russ.)].
13. Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — Т. 51. — №5. — С. 553-562. [Gubar EE, Erdes SF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Research and Practice*. 2013;51(5):553-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-15>
14. Li D, Jeffery LE, Jenkinson C, et al. Serum and synovial fluid vitamin D metabolites and rheumatoid arthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;187:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.10.008>
15. Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинов Д.В., и др. Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — № 4. — С. 75-82 [Vilms EA, Dobrovolskaya EV, Turchaninov DV, et al. Provision of vitamin D in the adult population of Western Siberia: a population-based study. *Problems of nutrition*. 2019;88(4):75-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10044>
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
17. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5(2):114-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.05.009>
18. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., и др. Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №5. — С. 581-586. [Dobrovolskaya OV, Toropectova NV, Nikitinskaya OA, et al. Vitamin D status in women with rheumatoid arthritis: frequency of hypovitaminosis, associations with disease activity, body composition and comorbidity. *Therapeutic archive*. 2021;93(4):581-586. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200790>
19. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R216. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3195>
20. Bird HA, Peacock M, Storer JH, Wright V. Comparison of serum 25-OH vitamin D concentrations in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br Med J*. 1980;280:1416. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6229.1416>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

Сохошко Игорь Александрович [Igor A. Sohoshko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2956-5692>; eLibrary SPIN: 8156-0498; e-mail: sokho-igor@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 05.10.2021. Одобрена к публикации: 22.12.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинова М.С., Быкова Е.А., Сохошко И.А. Обеспеченность пациентов с системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани витамином D: поперечное исследование // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12931>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vilms EA, Dobrovolskaya EV, Turchaninova MS, Bykova EA, Sohoshko IA. Vitamin D status of patients with systemic inflammatory connective tissue diseases: a cross-sectional study. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(3):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12931>

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ФОКУС НА ВИТАМИН К₂



© Ф.М. Радугин, Т.Л. Каронова

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из наиболее распространенных заболеваний как в мире, так и в Российской Федерации, при котором хронические осложнения, развивающиеся в условиях гипергликемии, представляют серьезную социально-экономическую проблему. Помимо классических осложнений СД, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и полинейропатия, в последнее время обращает на себя внимание наличие повышенного риска переломов у больных СД 2 типа даже при нормальных показателях минеральной плотности кости, получившее название «диапороз», или «диабетопороз», и рассматривающееся как еще одно осложнение СД. Известно, что остеопороз, так же как и СД 2 типа, является широко распространенной патологией и встречается чаще у лиц старшей возрастной группы, что делает их сочетание у одного пациента весьма вероятным. Принимая во внимание высокую социальную значимость и инвалидизацию вследствие остеопоротических переломов и хронических осложнений СД 2 типа, становится необходимым продолжение изучения физиологических и биохимических основ формирования и ремоделирования костной ткани, а также патогенетических механизмов остеопороза в условиях хронической гипергликемии. Одним из довольно новых факторов, который, по мнению экспертов, может представлять связующее звено между нарушением углеводного обмена и костным ремоделированием, является остеокальцин, концентрация которого находится в зависимости от обеспечения витамином К₂, который сегодня рассматривается как потенциальный агент для профилактики остеопоротических переломов. В данной обзорной статье будет освещена актуальная информация о влиянии витамина К₂ на состояние костной ткани и возможности использования данного нутриента в клинической практике с фокусом на больных СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; витамин К₂; костная ткань; остеопороз.

BONE METABOLISM IN DIABETES MELLITUS: FOCUS ON VITAMIN K₂

© Fyodor M. Radugin, Tatiana L. Karonova

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg

Diabetes mellitus (DM) type 2 is reported to be among the most common diseases both worldwide and in Russian Federation, whereby chronic implications that develop under hyperglycemia pose a serious socioeconomic problem. Besides of classic microvascular complications like diabetic retinopathy, nephropathy and polyneuropathy it's recently worthy of note the presence of high fracture risk in DM type 2 even in normal bone mass density, known as "diaporosis" or "diabetoporosis" considered as another DM complication. It is well known that osteoporosis is reported to be widespread disease as same as DM type 2 and likewise is a widely abundant in older age that makes their combination is really possible in a single patient. Taking into account high social value and disability due to osteoporotic fractures and chronic DM type 2 complications it becomes necessary to continue physiologic and biochemical basis investigations of bone formation and remodeling and pathogenesis of osteoporosis development in the context of chronic hyperglycemia. One of the fairly new factors which the experts believe it is link between impaired glucose metabolism and bone remodeling is osteocalcin which concentration is dependent on vitamin K₂ maintenance considered as a potential agent in osteoporotic fractures prevention. In this review current information on vitamin K₂ influence on bone status and possibility of using this nutrient in clinical practice in the focus on patients with DM will be covered.

KEYWORDS: diabetes mellitus; vitamin k₂; bone; osteoporosis.

ВИТАМИН К: ОТКРЫТИЕ, ИЗОФОРМЫ, ИСТОЧНИКИ

Открытие витамина К связывают с именем датского ученого Henrik Dam, изучавшего в 1929 г. биологические эффекты холестерина. Экспериментальным путем он подтвердил существование жирорастворимого нутриента, влияющего на процесс коагуляции. Впоследствии Henrik Dam смог идентифицировать это вещество как витамин К («коagulation» — дат.) [1]. А позже, в 30-е гг.

прошлого столетия, Edward Doisy определил молекулярную структуру витамина К₁ — филохинона [1]. В дальнейшем был выделен другой витамин — менахинон, также известный как витамин К₂ [1, 2]. Длительное время предполагалось, что биологические эффекты витаминов К₁ и К₂ идентичны и заключаются в прокоагулянтном действии [3]. Однако в течение последних 30 лет интерес научного сообщества все чаще вызывает проблема биологических эффектов витаминов К₁ и К₂, а также скрытого

дефицита витамина K_2 , который является в настоящее время широко распространенным состоянием [1, 2, 4–6].

Витамин К существует в человеческом организме в нескольких разновидностях, витамерах, и необходим организму для синтеза различных кальций-связывающих белков. Витамин K_1 — филохинон — близок к хлорофиллу и содержится в продуктах растительного происхождения: зеленые листовые овощи, капуста, шпинат, щавель. Филохинон поступает из двенадцатиперстной кишки в кровь, где находится в течение 2–3 ч [1, 4, 5]. Витамин K_2 — менахинон — содержится в ферментированных сырах, говяжьей печени, сливочном масле, а также синтезируется из метаболитов бактерий вида *E. coli* и *Bacteroides fragilis*, являющихся представителями нормофлоры тонкой кишки человека и многих животных [4, 7]. Микробный синтез витамина K_2 стимулируется при недостатке филохинона в диете и способен его полностью компенсировать, однако недостаточность менахинона при сниженной активности микрофлоры плохо корректируется диетическими мероприятиями [1, 2]. Следовательно, подавление микрофлоры тонкой кишки или ее избыточный рост приводит к количественному нарушению синтеза витамина К [1, 3, 5–7].

Таким образом, витамин К представляет собой группу органических соединений, объединенных на основании структурного принципа, но значительно отличающихся функционально [1, 6].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА К

Витамин К представляет собой кофермент для витамин-К-зависимой гамма-глутаматкарбоксилазы, осуществляющей посттрансляционное карбоксилирование глутаминовой кислоты в полипептидных цепях ряда белков [8]. В карбоксилированной форме витамин-К-зависимые белки лучше секретируются клетками, накапливаются в тканях и выполняют свои биологические функции [9]. Основной точкой приложения витамина К в организме является система свертывания, где он выполняет роль ко-фактора и участвует в активации как факторов свертывания (протромбин (II), проконвертин (VII), антигемофильный глобулин В (IX), фактор Стюарта–Прауэра (X)), так и антипротеаз плазмы С и S [1]. С другой стороны, другим важным витамин-К-зависимым белком является остеокальцин (bone-Gla-protein, Osteocalcin, ОС) [1, 8–10], представляющий собой неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса костной ткани [8]. ОС синтезируется преимущественно остеобластами, составляет 25% всей неколлагеновой части органического матрикса кости или 2% массы костной ткани в целом [8, 10]. Необходимое условие нормального функционирования ОС — карбоксилирование в 17, 21 и 24 положениях с помощью фермента гамма-глутамилкарбоксилазы, кофактором которого является витамин К [2, 9]. Именно остатки гамма-карбоксиглутаминовой кислоты, появившиеся в структуре ОС в ходе реакции карбоксилирования, притягивают на себя 3 иона кальция и укладывают их в структуру гидроксиапатита, который является основной составляющей костной ткани и обеспечивает ее минеральную плотность [2, 9]. Полностью карбоксилированный ОС обладает наибольшим сродством к костной ткани и практически не выходит в системный кровоток,

что способствует минерализации костей и адекватному формированию основного вещества костной ткани [8]. Важно отметить, что при недостатке витамина К образуются менее карбоксилированные формы ОС: «не полностью карбоксилированный ОС» — карбоксилирование производится только в 17 и 24 положениях, реже — в 21 и 24 положениях; «недокарбоксилированный ОС» — карбоксилирование только по 17 положению [8]. При выраженном дефиците витамина К часть ОС не карбоксилируется вовсе. Все вышеперечисленные менее карбоксилированные формы ОС обладают меньшим сродством к костной ткани, а также легко проникают в системный кровоток, где обладают собственной биологической активностью: влияют на развитие головного мозга, на фертильность у мужчин, а также участвуют в углеводном и энергетическом обмене [9]. Помимо формирования основного вещества костной ткани, витамин К участвует в регуляции популяции остеокластов, поддерживая их запрограммированную гибель, и тем самым предотвращает избыточную резорбцию костной ткани [2, 6, 8, 9, 10].

Другим значимым витамин К-зависимым белком является матриксный белок Gla (matrix Gla protein, MGP), который вырабатывается хондроцитами и клетками гладких мышц сосудов и предотвращает отложение кальция в сосудах [2, 8, 9]. Карбоксилированная форма данного белка играет ключевую роль в ингибировании роста кристаллов кальция в мягких тканях [2, 8, 9]. Предполагается, что супрессивное действие MGP происходит на уровне транскрипции генов прокальцификации, подавления остеохондрогенной дифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток, а также осуществляется посредством прямого торможения роста кристаллов кальция [2].

Таким образом, витамин К посредством гамма-карбоксилирования MGP может выступать фактором ангиопротекции, что может служить гарантией защиты стенок сосудов от избыточной патологической минерализации. Кроме того, сам уровень MGP может служить биомаркером активного процесса сосудистой кальцификации [2, 8, 9]. Из этого следует, что биологические эффекты витамина К не ограничиваются влиянием на систему свертывания и противосвертывания, как это было принято ранее, а имеют куда более глобальное значение, включая минерализацию костной ткани посредством увеличения концентрации карбоксилированного ОС [2, 8–10].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА K_2 НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Долгое время в качестве витамина, оказывающего потенциально профилактическое влияние в отношении переломов, рассматривали витамин D. Несмотря на положительные эффекты витамина D на кость и мышечную ткань, рандомизированные клинические исследования не показали снижения риска падений и переломов на фоне приема больших доз витамина D [11]. Учитывая вышеперечисленные биологические эффекты витамина К, а именно его участие в карбоксилировании ОС и минерализации кости, в последние годы витамин K_2 стал рассматриваться в качестве дополнительного нутриента для снижения риска переломов и падений. На сегодняшний день опубликованы результаты небольшого количества экспериментальных и клинических исследований,

демонстрирующих механизм и роль витамина K_2 в метаболизме костной ткани.

Так, в исследовании *in vitro*, проведенном под руководством S. Urayama, витамин K_2 стимулировал пролиферацию стволовых клеток костного мозга, дифференцировку остеобластов, защищал их от апоптоза и ингибировал дифференцировку адипоцитов [12]. Важно отметить, что такой эффект не был обнаружен при применении витамина K_1 [12]. Исследователями отмечено, что увеличение числа остеоцитов на фоне повышения популяции остеобластов при приеме витамина K_2 улучшает состояние лакунарной системы и снижает порозность кости, а также снижается экспрессия лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора κB (RANKL) и активируется апоптоз остеокластов [13] как напрямую, так и косвенно, в том числе через увеличение секреции остеопротегерина (ОПГ) [14]. Таким образом, результаты данных исследований позволили сделать вывод об анаболическом эффекте витамина K_2 на костное ремоделирование. Дополнительно было показано, что при добавлении витамина K_2 происходит ингибирование сигнального пути NF- κB , что проявляется в снижении экспрессии мРНК интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-1 β в липополисахарид-обработанных клетках мышей [15] и снижении ИЛ-6 в липополисахарид-обработанных человеческих THP-1 клетках и фибробластах [16], что указывает на противовоспалительные эффекты данного нутриента. Интересно отметить, что снижение ИЛ-6 наблюдается при использовании всех изоформ витамина K , однако наибольшая эффективность присуща K_3 [16]. Интересное исследование норвежских ученых показало положительный эффект добавления витамина K_2 в комбинации с витамином D на прочность трехмерной модели костной ткани, созданной из человеческих остеобластов [17]. Благоприятное влияние на активацию остеобластов и восстановление кости было отмечено и при исследовании комбинации K_2 с рекомбинантным человеческим паратиреоидным гормоном (ПТГ) [18, 19].

Использование витамина K_2 с лечебной целью у животных с остеопорозом, индуцированным овариэктомией или орхидэктомией [20], приемом глюкокортикоидов [21], удалением седалищного нерва [22] или дефицитом в диете кальция и магния [23], было продемонстрировано в различных работах. Результаты этих исследований показали, что данная терапия ассоциирована со снижением костной резорбции и/или повышением активности остеобластов. Витамин K_2 предотвращал снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в бедренной кости, потерю трабекулярной и кортикальной костной ткани и резорбцию в поясничных позвонках. Добавление витамина D и кальция к витамину K_2 ингибировало остеокластогенез у крыс с овариэктомией [24]. Также применение комбинированной терапии витамина K_2 с витамином D [25] или бисфосфонатами [26] показало дополнительный протективный эффект в отношении остеопороза по сравнению с монотерапией витамином K_2 . Тем не менее не все исследования показали позитивный эффект витамина K_2 на кость, в частности при остеопорозе, индуцированном овариэктомией [20, 27].

Результаты же клинических исследований остаются весьма ограниченными. Так, исследование по оценке

риска переломов в зависимости от потребления витамина K_2 с пищей, проведенное среди японских женщин в постменопаузе, показало, что его низкое содержание ассоциировано с повышенным риском переломов [28]. Большинство интервенционных исследований показало протективный эффект витамина K на состояние костной ткани и снижение риска переломов у здоровых женщин в постменопаузе и у женщин с постменопаузальным остеопорозом [29–32]. Метаанализ 13 исследований, в которых была использована изоформа витамина K в виде МК-4, показал протективный эффект как в виде повышения МПКТ, так и снижения риска переломов бедра, вертебральных и невертебральных переломов [33]. Необходимо отметить тот факт, что в ряде исследований использовались большие дозы витамина K_2 (45 мг в сутки), что и позволило авторам получить положительные результаты. Следует отметить, что хотя обычная суточная потребность витамина K составляет 250–300 мкг, использование дозы, превышающей норму, не приводит к появлению побочных эффектов на протяжении 2 лет [29]. Несмотря на вышеописанные данные, крупные нерандомизированные и рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не доказали эффективность применения витамина K_2 в профилактике остеопоротических переломов [34–36]. Так, метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с 6759 женщинами в постменопаузе без остеопороза не показал влияния витамина K_2 на костную ткань [37]. Важно отметить, что при оценке уровня изоформы витамина K_2 — менахинона-7 у женщин с остеопорозом с/без переломов не выявлено разницы в показателях по результатам исследования, проведенного T. Horiuchi и соавт. [30]. Лимитирующим фактором таких исследований нередко являлось отсутствие возможности определения изоформы менахинона-4 в крови как формы, усваиваемой исключительно из пищи [38]. Таким образом, в настоящий момент не получено достаточно данных, подтверждающих преимущество приема витамина K_2 в монотерапии, так как небольшие исследования показывают позитивный эффект такой терапии, а крупные исследования демонстрируют отсутствие эффекта от данной терапии [34–37, 39]. Вместе с тем исследования, где использовалась комбинация витамина K_2 и витамина D, показали позитивное влияние такой терапии на показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника при первичном и постменопаузальном остеопорозе у женщин [40], в том числе и в сравнении с монотерапией витамином K_2 [41]. Эта комбинация предотвращала потерю костной ткани у пациентов, получающих глюкокортикостероиды по поводу хронического гломерулонефрита [42]. Также в отношении сохранения МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе эффективность показала и тройная комбинация витамина K_2 в дозе 100 мкг в день, кальция в дозе 800 мг в день и витамина D в дозе 10 мкг (400 МЕ) в день [43]. Однако в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании популяции постменопаузальных китайских женщин средних лет и в пожилом возрасте дополнительное добавление к витамину K_2 в дозе 90 мкг в день препаратов кальция (500 мг в день) и витамина D (в дозе 400 МЕ

в день) не показало улучшения эффекта в сравнении с монотерапией витамином K_2 [44]. Единичные исследования применения витамина K_2 с антирезорбтивными препаратами, в частности с бисфосфонатами, также продемонстрировали неоднозначные результаты: так, комбинация с алендронатом была ассоциирована с повышением МПКТ в бедренной кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом [45], в то время как комбинированная терапия с ризедронатом не показала эффективности по сравнению с монотерапией ризедронатом [46].

Таким образом, целесообразность монотерапии или комбинированной терапии витамином K_2 в настоящий момент остается весьма дискуссионной и требует дальнейших исследований.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КОСТНАЯ ТКАНЬ

Известно, что сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска остеопороза [47]: у таких больных он выше, чем у пациентов без СД, особенно при СД 1 типа, когда он в 3–6 раз выше, чем у лиц соответствующего возраста без диабета [48]. У пациентов с СД 1 типа обычно имеет место снижение МПКТ [49], в то время как при СД 2 типа МПКТ не снижена и даже повышена [50, 51], однако имеет место низкое качество костной ткани [52, 53]. Возможно, данное обстоятельство объясняет, почему риск остеопоротических переломов выше у больных СД 1 типа, чем у больных СД 2 типа. При СД отмечается снижение трабекулярного костного индекса (ТКИ) [54, 55], последнее время широко применяющегося для прогнозирования переломов при СД [56, 57]. ТКИ обратно пропорционален уровням гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы и инсулина натощак [58]. СД ассоциирован с такими состояниями, как диабетическая периферическая полинейропатия, ретинопатия, гипогликемические эпизоды, нарушение равновесия, заболевания сердца и нейромышечные нарушения, что увеличивает риск падений и, соответственно, переломов [53, 55, 59].

У больных СД отмечается нарушение ремоделирования кости и формируется хрупкая костная ткань [55]. Хроническая гипергликемия нарушает баланс между остеокластами и остеобластами, воздействуя на дифференцировку мезенхимальных прекурсоров, локальные ростовые факторы и нарушая ответ на механический стресс. Отмечаются микроархитектурные нарушения в кости, которые возникают за счет ограничения дифференцировки остеобластов и усиленного адипогенеза в костном мозге, в том числе из-за повышения активности PPAR γ , резистина и aP2 [60]. Дополнительно к этому имеются указания на изменение активности генов и синтеза транскрипционных факторов, отвечающих как за остеобластогенез (Runx2, Dlx5, Osx, ALP и других), так и за остеокластогенез (OPG и MMP9) [55] при высоком уровне глюкозы плазмы крови. Также у больных СД имеется снижение RANKL, взаимодействие которого со специфическим рецептором (RANK) и OPG связано с дифференцировкой и активацией остеокластов [58], и снижение уровня которого ассоциировано с нарушением костного ремоделирования в виде нарушения обновления костной ткани на фоне нарушения остеокластогенеза.

Дополнительно, к важным этиопатогенетическим компонентам формирования так называемой «диабетической кости» можно отнести и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ), оказывающих негативное влияние на микроархитектуру кости и нарушающих клеточную биологию костной ткани [60]. КПГ влияют на микроархитектуру кости и нарушают клеточную биологию костной ткани. Аккумуляция КПГ и неферментативное гликозилирование напрямую воздействуют на экстрацеллюлярный костный матрикс за счет избыточного образования поперечных сшивок фибрилл коллагена I типа, повышая хрупкость кости и ухудшая ее биомеханические характеристики. Также КПГ индуцируют воспаление за счет связывания с рецепторами КПГ (РКПГ). Активация РКПГ инициирует каскад митоген-активируемой протеинкиназы, приводя к активации ядерного фактора κB (NF- κB) и продукции ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и активных форм кислорода [61]. Таким образом, происходят активация остеокластов, апоптоз остеобластов, ограничение пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и нарушение их дифференцировки в остеобласты [62]. Дополнительно при СД нарушается и другой сигнальный путь — Wnt (от англ. wingless — бескрылый). Так, оказывая влияние на остециты, КПГ повышают уровень склеростина. Склеростин — белок, ингибирующий сигнальный путь Wnt/ β -катенин и участвующий в пролиферации, дифференцировке мезенхимальных клеток и стимуляции апоптоза остеобластов [63]. Отмечают, что повышенный уровень склеростина зарегистрирован как у больных СД 1 типа, так и у больных СД 2 типа [64]. Более того, уровень склеростина у пациентов с СД 2 типа напрямую ассоциирован с повышением риска переломов [65]. Необходимо отметить и тот факт, что при СД 2 типа, несмотря на часто встречаемый дефицит витамина D, наблюдается более низкий уровень ПТГ, ОС, С-концевого телопептида коллагена 1 типа, N-телопептида коллагена 1 типа и N-терминального пропептида проколлагена 1 типа по сравнению лицами без СД 2 типа [66], что свидетельствует о снижении скорости метаболизма костной ткани, наблюдающемся у данной популяции [47].

Дополнительно результаты проведенного метаанализа, включившего данные 22 исследований, показали, что концентрация ОС значительно ниже у больных СД [67]. Так, уровни как карбоксилированного, так и некарбоксилированного ОС у больных СД 2 типа негативно коррелировали с уровнем глюкозы крови натощак и степенью инсулинорезистентности [8]. Есть данные о липолитическом эффекте, усилении β -клеточной пролиферации, улучшении секреции инсулина, повышении чувствительности мышечной ткани к инсулину и увеличении ее массы при применении ОС [2, 8, 9]. Все эти результаты позволяют рассматривать ОС как потенциальную терапевтическую мишень у больных СД с целью уменьшения негативного влияния гипергликемии на костную ткань и профилактики переломов.

Анализируя влияние сахароснижающих препаратов на костную ткань, эксперты также приходят к мнению о наличии у ряда препаратов негативного влияния на увеличение риска как падений, так и остеопоротических переломов, что необходимо учитывать при

выборе терапии у больных СД 2 типа. К таким препаратам сегодня можно отнести тиазолидиндионы (ро-сиглитазон и пиоглитазон), на фоне терапии которыми при активации PPAR γ -рецепторов наблюдается перераспределение дифференцировки мезенхимальных клеток в пользу адипогенеза [68], а также ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, в частности канаглифлозин, применение которых ассоциировано с повышением фактора роста фибробластов 23, снижением МПКТ и повышением риска переломов [69]. Однако требуется проведение дальнейших длительных проспективных сравнительных исследований для уточнения характера влияния данных препаратов на костную ткань [68, 70, 71].

Таким образом, негативное влияние на костную ткань у больных СД обусловлено разными факторами, ассоциированными с данным заболеванием: хроническая гипергликемия, хронические осложнения СД, применение некоторых антигипергликемических лекарственных средств, способными как нарушать костное ремоделирование, так и напрямую негативно оказывать влияние на микроархитектуру кости и клеточную биологию костной ткани.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА K₂ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ У БОЛЬНЫХ СД

Несмотря на то что применение витамина K₂ у больных СД имеет определенные преимущества [72] и потенциальное позитивное воздействие на костную ткань, исходя из патогенетических механизмов влияния хронической гипергликемии на состояние кости у таких пациентов [47], существует довольно ограниченное количество работ, посвященных данной проблеме. Результаты исследований *in vivo* показали, что витамин K₂ может улучшать качество кости при СД за счет повышения уровня карбоксилированного ОС [73]. Исследование на первичных остеобластах мышей с СД показало усиление анаболизма остеобластов при комбинированной терапии витамина K₂ с кальцитриолом — активной формой витамина D [74]. В исследовании на крысах со стрептозоцин-индуцированным СД 1 типа было показано, что применение витамина K₂ предотвращает остеопению в губчатых костях без значимого влияния на параметры костной резорбции, но незначимо повышает кортикальную костную массу [75]. Было предположено, что ухудшение состояния кости у животных с СД ассоциировано с дефектом карбоксилирования ОС с участием витамина K₂. Действительно, в кросс-секционном исследовании с 85 пожилыми женщинами с СД 2 типа было выявлено значимое повышение уровня некарбоксилированного ОС у пациенток с остеопорозом по сравнению с пациентками без остеопороза. Корреляция между Z-критерием и логарифмическими уровнями некарбоксилированного/интактного ОС при СД 2 типа показала негативный тренд ($p=0,07$), а у больных СД 2 типа с остеопорозом эта корреляция была значимой ($r=-0,61$; $P<0,05$). Также это соотношение показало негативную корреляцию с уровнем МК-7 ($r=-0,50$; $P=0,001$) [76]. Как следствие, было предположено, что снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника у больных с СД 2 типа было ассоциировано с дефек-

том γ -глутамилкарбоксилирования ОС витамином K₂, что позволяет рассматривать назначение витамина K₂ такой когорте больных с целью предотвращения снижения МПКТ. В последние годы были выполнены интервенционные исследования с участием пациентов с СД 2 типа. Рандомизированное двойное слепое исследование с участием 40 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет показало, что применение витамина K₂ в дозе 100 мкг в сутки в комбинации с витамином D в дозе 1000 МЕ в сутки снижает индекс некарбоксилированный/карбоксилированный ОС, при этом монотерапия витамином D снижала уровень некарбоксилированного ОС, в то время как витамин K₂ повышал уровень карбоксилированного ОС [77]. В свою очередь, ретроспективный анализ двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показал, что ежедневный прием МК-7 в дозе 360 мкг в течение 6 мес не влияет на снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника [78].

Неоднородность полученных данных предполагает дальнейшее изучение применения витамина K₂ в популяции больных СД с точки зрения его влияния на состояние костной ткани и профилактику переломов. Помимо экспериментальных работ, необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности витамина K₂.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время хорошо известен негативный эффект хронической гипергликемии на состояние костной ткани у больных СД. Имеющиеся на сегодняшний день данные углубляют знания исследователей и практикующих специалистов о механизмах такого воздействия. Это позволяет искать новые пути в профилактике костных нарушений у пациентов с СД. Витамин K₂ показывает неоднозначные результаты в ходе клинических исследований среди больных СД, остеопорозом или практически здорового населения. Таким образом, роль витамина K₂ в поддержании здоровья костной ткани и профилактике переломов, в частности у больных СД, требует уточнения и проведения дальнейших исследований. В настоящий момент нет убедительных данных, говорящих о благоприятном влиянии витамина K₂ на состояние кости у больных диабетом и необходимости его приема с профилактической или лечебной целью.

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. Радугин Ф.М. — анализ данных, написание статьи; Каронова Т.Л. — анализ данных, написание статьи, внесение существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):213-218. doi: <https://doi.org/10.1159/000343108>
2. Gundberg CM, Lian JB, Booth SL. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv Nutr.* 2012;3(2):149-157. doi: <https://doi.org/10.3945/an.112.001834>
3. Zurynski Y, Grover CJ, Jalaludin B, Elliott EJ. Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993-2017: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Arch Dis Child.* 2020;105(5):433-438. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316424>
4. Бельмер С.В. Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами B12 и K // *Вопросы современной педиатрии.* — 2005. — Т. 4. — №5. — С. 74-76. [Belmer SV. Rol kishchnoy mikroflory v obespechenii organizma folievoy kislotoy, vitaminami B12 i K. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2005;4(5):74-76. (In Russ.).]
5. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism.* 2017;70:57-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032>
6. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, et al. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013;110(8):1357-1368. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001013>
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гараско Е.В., и др. Системный анализ взаимосвязей между метаболизмом витаминов микробиотой и выживанием позитивной микрофлоры ЖКТ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2013. — №2. — С. 28-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Garas'ko EV, et al System analysis of the relationship between the metabolism of vitamins by micro-biota and the survival of the positive microflora of the digestive tract. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2013;2:28-36 (In Russ.).]
8. Li J, Zhang H, Yang C, Li Y, Dai Z. An overview of osteocalcin progress. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(4):367-379. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0734-7>
9. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol.* 2017;132:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.001>
10. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внеклеточные эффекты // *Ожирение и метаболизм.* — 2013. — Т. 10. — №2. — С. 11-18. [Pankratova YuB, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism.* 2013;10(2):11-18. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4818>
11. Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438-447. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
12. Urayama S, Kawakami A, Nakashima T, et al. Effect of vitamin K2 on osteoblast apoptosis: Vitamin K2 inhibits apoptotic cell death of human osteoblasts induced by Fas, proteasome inhibitor, etoposide, and staurosporine. *J Lab Clin Med.* 2000;136(3):181-193. doi: <https://doi.org/10.1067/mlc.2000.108754>
13. Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, et al. Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;220(3):515-519. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0436>
14. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol.* 2003;176(3):339-348. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760339>
15. Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κB through the repression of IKKα/β phosphorylation. *J Nutr Biochem.* 2010;21(11):1120-1126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.09.011>
16. Reddi K, Henderson B, Meghji S, et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potentially inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine.* 1995;7(3):287-290. doi: <https://doi.org/10.1006/cyto.1995.0034>
17. Schröder M, Riksen EA, He J, et al. Vitamin K2 Modulates Vitamin D-Induced Mechanical Properties of Human 3D Bone Spheroids In Vitro. *JBMR Plus.* 2020;4(9):e10394. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.4.10394>
18. Weng SJ, Yan DY, Gu LJ, et al. Combined treatment with vitamin K2 and PTH enhanced bone formation in ovariectomized rats and increased differentiation of osteoblast in vitro. *Chem Biol Interact.* 2019;300:101-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.012>
19. Li H, Zhou Q, Bai BL, et al. Effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and menaquinone-4 treatment on the interface of hydroxyapatite-coated titanium implants in the femur of osteoporotic rats. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(6):691-699. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0893-9>
20. Iwamoto J, Yeh JK, Takeda T. Effect of vitamin K2 on cortical and cancellous bones in orchidectomized and/or sciatic neurectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4):776-783. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.4.776>
21. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, et al. Comparison of the effect of vitamin K(2) and risedronate on trabecular bone in glucocorticoid-treated rats: a bone histomorphometry study [retracted in: *Yonsei Med J.* 2018;59(1):168]. *Yonsei Med J.* 2009;50(2):189-194. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.2.189>
22. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, et al. Effects of vitamin K2 on cortical and cancellous bone mass, cortical osteocyte and lacunar system, and porosity in sciatic neurectomized rats. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(3):254-262. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9387-7>
23. Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y. Effect of menatetrenone (V.K2) on bone mineral density and bone strength in Ca/Mg deficient rats. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2002;120(3):195-204. doi: <https://doi.org/10.1254/fjp.120.195>
24. Boulier A, Schwarz J, Lespesaillies E, et al. Combination of micellar casein with calcium and vitamins D2 and K2 improves bone status of ovariectomized mice. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3103-3112. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3638-z>
25. Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, et al. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2008;22(1):35-44.
26. Sasaki H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Effects of combination treatment with alendronate and vitamin K(2) on bone mineral density and strength in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(4):403-409. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0148-5>
27. Fu X, Moreines J, Booth SL. Vitamin K supplementation does not prevent bone loss in ovariectomized Norway rats. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-12>
28. Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk [published correction appears in *Nutrition.* 2006;22(10):1075. Hedges SJ [corrected to Hodges SJ]]. *Nutrition.* 2001;17(4):315-321. doi: [10.1016/S0899-9007\(00\)00554-2](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00554-2)
29. Iwamoto J. Vitamin K₂ therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients.* 2014;6(5):1971-1980. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6051971>
30. Horiuchi T, Kazama H, Araki A, et al. Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus: relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(3):236-240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-003-0473-z>
31. Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18(7):963-972. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0337-9>
32. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2499-2507. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2325-6>
33. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):875-876]. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1256. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.12.1256>

34. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(1):66-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-008-0008-8>
35. Binkley N, Harke J, Krueger D, et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *J Bone Miner Res.* 2009;24(6):983-991. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.081254>
36. Emaus N, Gjesdal CG, Almas B, et al. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010;21(10):1731-1740. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1126-4>
37. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1175-1186. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2989-6>
38. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):380-386. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.380>
39. Theuvsen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr.* 2012;3(2):166-173. doi: <https://doi.org/10.3945/an.111.001628>
40. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Treatment with vitamin D3 and/or vitamin K2 for postmenopausal osteoporosis. *Keio J Med.* 2003;52(3):147-150. doi: <https://doi.org/10.2302/kjm.52.147>
41. Ushiyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002;41(3):211-221. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00275-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00275-4)
42. Tanaka I, Oshima H. Vitamin K2 as a potential therapeutic agent for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clinical calcium.* 2007;17(11):1738-1744.
43. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phyloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(4):251-262. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9571-z>
44. Zhang Y, Liu Z, Duan L, et al. Effect of Low-Dose Vitamin K2 Supplementation on Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Chinese: A Randomized Controlled Study. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(5):476-485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00669-4>
45. Suzuki K, Tsuji S, Fukushima Y, et al. Clinical results of alendronate monotherapy and combined therapy with menatetrenone (VitK₂) in postmenopausal RA patients. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):450-455. doi: <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0678-x>
46. Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, et al. Comparison of concurrent treatment with vitamin K₂ and risedronate compared with treatment with risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(4):385-395. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0768-5>
47. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1721-1736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4532-7>
48. Shah VN, Carpenter RD, Ferguson VL, Schwartz AV. Bone health in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(4):231-236. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000421>
49. Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009;26(1):45-52. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02608.x>
50. Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M, et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(7):697-707. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.23.7.697>
51. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3404-3410. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0614>
52. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, Liu J, Ebraheim NA. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(3):67-74. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X16687480>
53. Zhukouskaya VV, Eller-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 [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2016;27(1):421. Eller-Vainicher C [Corrected to Eller-Vainicher C]]. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3212-0>
54. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes — a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427-444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0253-4>
55. Neumann T, Lodes S, Kästner B, et al. Trabecular bone score in type 1 diabetes—a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):127-133. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3222-y>
56. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):475-482. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2047>
57. 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>
58. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-219. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
59. Федорова О.С., Гурьева И.В., Строчков И.А. Влияние дистальной полинейропатии на нарушение равновесия у больных сахарным диабетом // *Медицинский Совет.* — 2013. — №12. — С. 118-119. [Fedorova OS, Gurieva IV, Strokov IA. The effect of distal polyneuropathy on balance disorder in patients with diabetes. *Medical Council.* 2013;(12):118-119. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-12-118-119>
60. Kalaitzoglou E, Popescu I, Bunn RC, et al. Effects of Type 1 Diabetes on Osteoblasts, Osteocytes, and Osteoclasts. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):310-319. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0329-9>
61. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol.* 2013;94(1):55-68. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.1012519>
62. Aikawa E, Fujita R, Asai M, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products-Mediated Signaling Impairs the Maintenance of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells in Diabetic Model Mice. *Stem Cells Dev.* 2016;25(22):1721-1732. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0067>
63. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(2):48-57. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X13510479>
64. Wędrychowicz A, Szeftko K, Starzyk JB. Sclerostin and its significance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1D). *Bone.* 2019;120:387-392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.08.007>
65. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4030-4037. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2143>
66. Rubin MR, Patsch JM. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions. *Bone Res.* 2016;4(1):16001. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.1>
67. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1697-1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2676-7>
68. Bone HG, Lindsay R, McClung MR, et al. Effects of pioglitazone on bone in postmenopausal women with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4691-4701. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4096>
69. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157-166. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>

70. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(12):1199-1206. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12742>
71. Лебедев Д.А., Андреева А.Т., Кокина М.А., и др. Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа на фосфорно-кальцевый обмен у пациентов сахарным диабетом 2 типа // *Остеопороз и остеопатии*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 84. [Lebedev DA, Andreeva AT, Kokina MA, et al. The influence of treatment with the sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for phosphorus-calcium exchange inpatients with type 2 diabetes. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):84. (In Russ.)].
72. Li Y, Chen JP, Duan L, Li S. Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;136:39-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.020>
73. Yasuda S, Wada S. Diabetic osteopahty and vitamin K. *Clin Calcium*. 2006;16(8):1351-57. doi: <https://doi.org/CliCa060813511357>
74. Poon CC, Li RW, Seto SW, et al. In vitro vitamin K(2) and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) combination enhances osteoblasts anabolism of diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2015;767:30-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.048>
75. Iwamoto J, Seki A, Sato Y, et al. Vitamin K₂ prevents hyperglycemia and cancellous osteopenia in rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(2):162-168. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9441-5>
76. Horiuchi T, Kazama H, Araki A, et al. Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus: relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(3):236-240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-003-0473-z>
77. Aguayo-Ruiz JI, García-Cobián TA, Pascoe-González S, et al. Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:73. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00580-w>
78. Bartstra JW, Draaisma F, Zwakenberg SR, et al. Six months vitamin K treatment does not affect systemic arterial calcification or bone mineral density in diabetes mellitus 2. *Eur J Nutr*. 2021;60(3):1691-1699. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02412-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, chief researcher of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology, professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia]; адрес: 194021, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: 194021, Saint-Petersburg, 15 Parkhomenko Avenue]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Радугин Федор Михайлович, аспирант кафедры эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ [Fyodor M. Radugin, postgraduate student of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3224-1573>; eLibrary SPIN: 7043-3620; e-mail: radugin.f.m@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 13.07.2021. Одобрена к публикации: 18.10.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Радугин Ф.М., Каронова Т.Л. Особенности костного ремоделирования у больных сахарным диабетом: фокус на витамин K₂ // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 11-18. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12929>

TO CITE THIS ARTICLE:

Radugin FM, Karonova TL. Bone metabolism in diabetes mellitus: focus on vitamin K₂. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(3):11-18. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12929>

СИНДРОМ МАККЬЮНА–ОЛБРАЙТА–БРАЙЦЕВА: ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ



© Л.Я. Рожинская, Д.Г. Сардаева, Н.Ю. Калинченко, А.М. Чуканова, Н.В. Тарбаева, С.А. Бурякина, В.П. Владимиров, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

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

Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (МОБ) — редкое заболевание, обусловленное спорадической постзиготической мутацией в гене *GNAS*, который кодирует альфа-субъединицу Gs сигнального белка. Постоянная активация Gs белка приводит к неконтролируемому образованию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что выражается в автономной гиперфункции органов-мишеней. Предполагаемая распространенность заболевания — 1/100 000 и 1/1 000 000. Впервые синдром МакКьюна–Олбрайта был описан в 1936 г. как триада симптомов — фиброзная дисплазия (ФД) костей, появление на коже пятен цвета «кофе с молоком» и преждевременное половое развитие. Однако в настоящее время известно, что фенотип заболевания гораздо сложнее. Это обусловлено сроком возникновения постзиготной мутации в гене *GNAS*, что определяет широкий спектр клинических проявлений и создает определенные трудности в диагностике данного синдрома. Например, синдром МОБ может сопровождаться развитием различных эндокринопатий, таких как акромегалия, гипертиреоз, синдром Кушинга, гипофосфатемический рахит, а также поражением других органов и систем: патологией желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем. В настоящей статье представлены 3 поздно диагностированных клинических случая синдрома МОБ у пациентов с наличием «кофейных» пятен, ФД и многоузловым зобом; в двух случаях в сочетании с акромегалией. Рассмотрены возможности медикаментозной терапии акромегалии при синдроме МОБ, а также опыт применения препаратов группы бисфосфонатов для лечения ФД. Знание клинических проявлений синдрома МОБ, своевременной диагностики и возможностей медикаментозной терапии в лечении пациентов с этим заболеванием имеет важное прогностическое значение для улучшения качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фиброзная дисплазия; акромегалия; многоузловый зоб; ген *GNAS*; золедроновая кислота.

MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME: DESCRIPTION OF THREE CLINICAL CASES, FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT.

© Liudmila Ya. Rozhinskaya, Daria G. Sardaeve, Natalia Y. Kalinchenko, Anna M. Chukanova, Natalya V. Tarbaeva, Svetlana A. Buryakina, Victoria P. Vladimirova, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

McCune Albright syndrome (MAS) is a rare disorder caused by a sporadic postzygotic mutation in the *GNAS* gene, which encodes the alpha subunit of the Gs signaling protein.

Permanent activation of the Gs protein leads to uncontrolled production of intracellular cAMP, and autonomic hyperfunction of target organs. Estimated prevalence of the disease — 1\100000 to 1\1000000. For the first time, MAS syndrome was described in 1936 as a triad of symptoms — fibrous dysplasia of bones (FD), spots on the skin of the color of «coffee with milk» and premature sexual development. However, it is now known, that the phenotype of the disease is much more complex. This is primarily due to the mosaic type of mutation in the *GNAS* gene, which determines a wide range of clinical manifestations, and presents certain difficulties in the diagnosis of this syndrome. Various endocrinopathies can be manifestations of MAS like an acromegaly, a hyperthyroidism, Cushing's syndrome, hypophosphatemic osteomalacia as well as damage to other organs and systems, namely the pathology of the gastrointestinal tract, hepato-biliary cardiovascular systems. This article presents three late diagnosed clinical cases of MAS in patients with coffee-milk spots and FD, multinodular goiter; in two cases in combination with acromegaly. We have demonstrated the possibilities of drug therapy for acromegaly in MAS, as well as the experience of using bisphosphonate for the treatment of FD.

The knowledge of clinical manifestations of the MAS, early diagnostics and possibilities of drug therapy in the management of these patients have the important prognostic value for improving the quality of patient's life.

KEYWORDS: fibrous bone dysplasia; acromegaly; multinodular goiter; *GNAS* gene; zoledronic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (МОБ) возникает в результате активирующей мутации в гене *GNAS*, расположенном на q плече 20 хромосомы в позиции 13.3. Лocus гена *GNAS* — это сложный импринтированный ген, который использует несколько промоторов для производства продуктов гена, в составе которого имеются альтернативные первые экзоны для производства различных продуктов гена, в том числе экспрессируемая во многих тканях альфа-субъединица Gs белка, главной функцией которого является опосредованная через связь гормона с рецептором клетки продукция внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [1, 2]. цАМФ, в свою очередь, активирует протеинкиназу A, которая переводит транскрипционный белок CREB в активную фосфорилированную форму, что обеспечивает транскрипцию генов и приводит к реализации эффектов гормона. Процесс прерывается самой альфа-субъединицей Gs белка, которая обладает ГТФазной (гидролиз гуанозинтрифосфата) активностью и переводит указанный комплекс в неактивную форму [3–4].

При синдроме МОБ активирующие миссенс-мутации чаще всего определяются в двух аминокислотных остатках — arg201 (более 95% мутаций) и gnl227 (менее 5%). Мутации приводят к потере ГТФазной активности альфа-субъединицы Gs белка, происходят постоянная активация рецептора клетки и неконтролируемое образование цАМФ внутри клетки [2, 5]. Эти события приводят к гиперпродукции гормона в клетках, клинической манифестации различных эндокринопатий с гиперфункцией и повышением пигментации кожи [2]. В костной ткани постоянная активация рецептора и избыток цАМФ усиливают пролиферацию незрелых стромальных клеток с нарушенной способностью дифференцироваться в зрелые остеобласты, что в конечном итоге приводит к замещению нормальной костной структуры фиброзной тканью и образованию очагов деструкции в виде кист [6–8].

Диагноз фиброзной дисплазии (ФД) или синдрома МОБ устанавливают только после оценки двух критериев: степени поражения костной ткани и наличия внескелетных проявлений. Существуют две формы ФД — монооссальная форма, когда фиброзная ткань замещает нормальную костную ткань в одной кости, и полиоссальная форма — с поражением сразу нескольких костей. Синдром МОБ — это ФД, чаще полиоссальной формы, с одним или более внескелетных проявлений [1]. Клиническими проявлениями ФД являются частые патологические переломы костей, деформации костей и суставов, боль после минимальной травмы, а также компрессии нервов [5, 9].

К внескелетным проявлениям синдрома МОБ относится очаговая гиперпигментация кожи в виде пятен «кофе с молоком» — самое раннее проявление синдрома МОБ, обусловленное гиперпродукцией меланина в мутантных меланоцитах [5]. При синдроме МОБ пятна гиперпигментации появляются с рождения, имеют неровные зазубренные края, напоминают по форме «побережье штата Мэн», как правило, не пересекают тело по средней линии, следуют линиям Блашко. Однако наличие пятен цвета «кофе с молоком» не всегда является признаком синдрома МОБ, необходимо проводить дифференциальную диагностику с нейрофиброматозом I типа, при котором очаговая

гиперпигментация имеет ровные края, округлую форму и увеличивается по мере роста ребенка [3].

Гиперактивность аденилатциклазной системы при синдроме МОБ обуславливает другие внескелетные проявления МОБ.

Преимущественно у девочек в 85% случаев синдром МОБ сочетается с гонадотропиннезависимым преждевременным половым развитием (ППР). По лабораторным исследованиям выявляют повышенный уровень эстрадиола в сочетании с допубертатными уровнями гонадотропных гормонов гипофиза — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ЛГ и ФСГ), что свидетельствует об автономной гиперфункции клеток гонад. При УЗИ органов малого таза визуализируются образования в яичниках — эстрогенпродуцирующие односторонние или двусторонние кисты [5]. Клиническими проявлениями являются: постоянное или волнообразное увеличение молочных желез, нерегулярные маточные кровотечения, ускорение темпов роста и костного созревания по сравнению со сверстниками [1]. Иногда гонадотропиннезависимое ППР может быть единственным проявлением синдрома МОБ, поэтому таким пациентам следует провести дополнительные исследования для исключения ФД костей и других эндокринопатий [3].

Гиперактивность аденилатциклазной системы при синдроме МОБ обуславливает и другие внескелетные проявления МОБ, кроме ППР, такие как гипертиреоз, акромегалия, синдром Кушинга, гипопаратиреоидизм, рахит [7]. Тиреоциты, содержащие мутантные аллели гена *GNAS*, приобретают автономную активность, что приводит к развитию изменений щитовидной железы по типу многоузлового зоба с тиреотоксикозом или без него. Гипопаратиреоидизм обусловлен синтезом фактора роста фибробластов 23 (FGF23) незрелыми клетками, а также измененными остеобластами и остеоцитами в очагах ФД, тем самым увеличивая ее прогрессирование. Синдром Кушинга возникает вследствие двустороннего поражения надпочечников из-за автономной активности комплекса G-белок-альфа в фетальной коре надпочечников [1, 5], а иногда может быть центрального генеза.

Акромегалия сочетается с синдромом МОБ в 10–20% случаев. Акромегалия в сочетании с синдромом МОБ отличается от «классической» акромегалии по выраженности симптомов и выбору оптимального лечения [10]. Акромегалия в раках МОБ диагностируется в более молодом возрасте (средний возраст диагностики акромегалии — 24,4 года). Как известно, хирургическое лечение является методом выбора при «классической» акромегалии, тогда как хирургическое лечение акромегалии у пациентов с синдромом МОБ часто не представляется возможным ввиду выраженной ФД костей черепа, что сопряжено с высокими рисками оперативного вмешательства и снижением вероятности радикального удаления аденомы гипофиза [10]. В связи с чем оптимальным вариантом лечения акромегалии у пациентов с синдромом МОБ является комбинированная медикаментозная терапия аналогами соматостатина и мультитигандным антагонистом рецепторов гормона роста — пегвисомантом. Лучевая терапия пациентам с синдромом МОБ не показана ввиду гиперактивности клеток, что при воздействии лучевой терапии может привести к развитию остеосаркомы [4, 9].

В настоящей статье представлены 3 клинических случая, демонстрирующих важность своевременной

диагностики синдрома МОБ, а также возможности медикаментозной терапии, которые могут улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай №1

Пациентка М., 53 года, обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на периодически возникающие головные боли, боли в поясничной области, в суставах нижних конечностей, онемение пальцев рук.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 6 лет, когда впервые возникли сильные боли в левом бедре. При обследовании выявлен патологический перелом 2/3 левого бедра. Выполнено консервативное лечение. В возрасте 8 лет впервые выставлен диагноз фиброзной остеодистрофии левого бедра. С 16 лет стали беспокоить боли в левом голеностопном суставе, отечность. Через год — усиление болей в левом бедре, при обследовании — повторный патологический перелом левого бедра. Выполнены хирургические вмешательства, в том числе костная пластика вертельной области левого бедра трансплантатом из левой подвздошной кости. В 44 года произведен артродез левого голеностопного сустава.

При компьютерной томографии (КТ) пазух носа выявлено объемное образование в обеих верхнечелюстных пазухах. По результатам биопсии — ФД верхнечелюстной кости. В 48 лет проведена операция замещения связочного дефекта левого коленного сустава биологическими синтетическими материалами. По настоящее время

ходит с поддержкой в виде трости. С 48 лет пациентку также стали беспокоить боли в руках, чувство онемения в пальцах кистей. По месту жительства был поставлен диагноз туннельного синдрома, проведено иссечение левой карпальной связки.

В 50 лет в связи с эпизодами гипергликемии натощак до 7,75 ммоль/л пациентка обратилась к эндокринологу по месту жительства. При обследовании был установлен диагноз акромегалии: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — 1553 нг/мл (87–238), соматотропный гормон — 10,4 нг/мл (0–8). На МРТ головного мозга — микроаденома гипофиза. Пациентке инициирована терапия октреотидом с повышением дозы препарата до максимально разрешенной в РФ — 30 мг октреотида внутримышечно 1 раз в 28 дней, дополнительно назначен берголак 1 таблетка в неделю, однако за 2 года лечения ремиссию установить не удалось. На фоне терапии ИФР-1 — 439 нг/мл (87–238).

Из анамнеза известно, что менархе с 10 лет, менструации регулярны до настоящего времени, беременности 3, роды 1-е. Пятна «кофе с молоком» на теле с рождения.

При объективном осмотре в отделении: рост 171 см, вес 67 кг, индекс массы тела (ИМТ) 22,9 кг/м², артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 85 в минуту. Status localis: вальгусная деформация левого коленного сустава, левого голеностопного сустава, пальцев правой стопы. Пятно цвета «кофе с молоком» на коже левой ягодицы (рис. 1 и 2).

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 1. Кроме повышения ИФР-1 до 485,3 нг/мл, других значимых отклонений не выявлено. Данных за нарушение функции щитовидной железы, надпочечников, паращитовидных желез не обнаружено.



Рис. 1. Вальгусная деформация левого коленного сустава и левого голеностопного сустава у пациентки М.



Рис. 2. Пятно цвета «кофе с молоком» на коже левой ягодицы у пациентки М.

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентов

Данные лабораторных исследований/референсные значения	Пациентка М.	Пациент И.	Пациентка Щ.
Биохимический анализ крови			
Креатинин, мкмоль/л (50–98)	57	64,8	68,7
Холестерин общ., ммоль/л (3,3–5,2)	7,81	4,59	5,8
Триглицериды, ммоль/л (0,1–1,7)		0,81	1,48
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л (1,1–3)	3,63	3,06	4,18
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л (1,15–2,6)	2,89		1,21
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	1,01	1,28	0,92
Альбумин, г/л (35–50)		45	48
Кальций скорр. на альбумин, ммоль/л (2,15–2,55)	2,43	2,23	2,15
Гликированный гемоглобин, % (4–6)	6,4	5,2	5,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л (40–150)	66	180	73
Остеокальцин, нг/мл (11–43)	57,21	211 (24–70)	20,76
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл (0,3–0,57)	0,74	1,76 (01–0,85)	0,38
ОГТТ			
Глюкоза плазмы крови 0 мин, ммоль/л (3,1–6,1)	3,07	6,16	5,64
Глюкоза плазмы крови +120 мин, ммоль/л	5,64	5,9	8,65
Гормональный анализ крови			
Пролактин, мЕд/л (64–395)	329,1	501,3	189,1
ТТГ, мМЕ/л (0,25–3,5)	0,37	0,74	0,91
Т4 св., пмоль/л (9–19)	12,54	9,15	13,33
ФСГ, Ед/л (1,9–11,7)		11,8	6,28
ЛГ, Ед/л (2,6–12,1)		10,8	1,92
Эстрадиол, пмоль/л (97–592)			144,37
Тестостерон, нмоль/л (11–28,2)		22,5	
ИФР-1, нг/мл (51–271)	483,5	379,4 (до 501)	214,3
Т3 св., пмоль/л (2,6–5,7)		5,3	3,8
АКТГ вечер, пг/мл (2–25,5)			24,49
Кортизол слюна вечер, нмоль/л (0,5–9,65)	3,19		2,8
Кортизол кровь вечер, нмоль/л, (64–327)		363 (утро)	299,4
Паратгормон, пг/мл (15–65)		46,92	65
Проба на подавление уровня СТГ в ходе ОГТТ			
СТГ 0 мин, нг/мл	4,6	1,53	0,19
СТГ +30 мин, нг/мл			0,11
СТГ +60 мин, нг/мл			0,11
СТГ, +90 мин, нг/мл			0,1
СТГ +2 ч, нг/мл			0,11
Анализ мочи			
Кортизол св. суточной мочи, нмоль/сут	282		281,6
Тубулярная реабсорбция фосфатов, % (85–95)		52,8	82

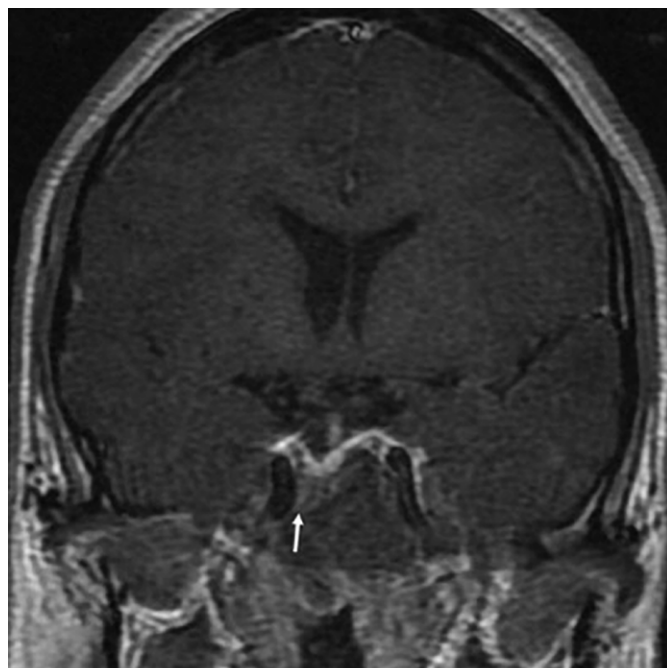


Рис. 3. Пациентка М. МРТ головного мозга. Микроаденома гипофиза с пара-инфраселлярным распространением.

Описание. Турецкое седло деформировано, в правой части дно турецкого седла локально углублено. Структура аденогипофиза неоднородна за счет кистозно-солидного образования в его правой части, размерами 7×6 мм. Образование распространяется в пазуху основной кости.

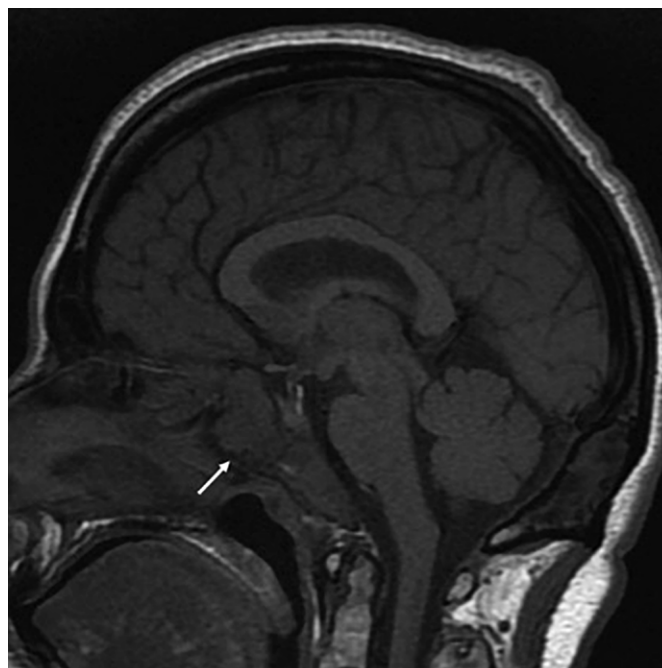


Рис. 4. Пациентка М. МРТ. Фиброзная дисплазия клиновидной кости.

Описание. Субтотальная обтурация пазухи основной кости. В левой верхнечелюстной пазухе, преимущественно по передней стенке, в левой клиновидной пазухе и клиновидной кости (теле и левом крыле), в задних ячейках решетчатого лабиринта, базилярной части затылочной кости (больше слева), в латеральной стенке левой глазницы, в затылочной чешуе определяется диффузное утолщение костей по типу фиброзной дисплазии, с наличием в структуре кистозных включений.

Данные инструментальных исследований

- На МРТ головного мозга визуализирована микроаденома аденогипофиза размерами 7×6 мм (рис. 3) с инфраселлярным распространением, а также признаки диффузного утолщения левой верхнечелюстной и клиновидной пазух, клиновидной кости, латеральной стенки левой глазницы, базилярной части затылочной кости по типу фиброзной дисплазии (рис. 4).
- На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника определялись очаги фиброзной дисплазии в L3, L5.
- На мультиспиральной КТ (МСКТ) левого тазобедренного и коленного суставов визуализированы зоны кистовидных перестроек и участков остеосклероза, преимущественно в области лобковой и седалищной костей, а также проксимальной трети левой бедренной кости; искривлена ось левой бедренной кости по типу «хоккейной клюшки». В структуре проксимальной и средней трети бедренной кости — две полости, содержимое которых представлено солидным содержимым, вероятно, фиброзной тканью. На уровне дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости — множественные участки кистовидной перестройки, фрагментации костной ткани, местами с нарушением целостности и истончением кортикального слоя. КТ-картина соответствовала ФД (полиоссальная форма) костей таза слева, левой бедренной и большеберцовой костей (рис. 5–7).



Рис. 5. Пациентка М. Очаги фиброзной дисплазии в крыле подвздошной кости и в межвертельной области бедренной кости.

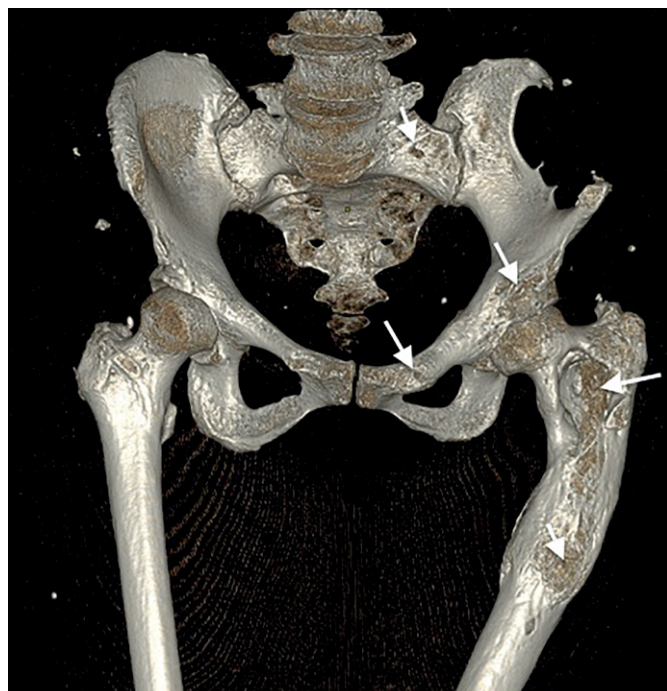


Рис. 6. Пациентка М. МСКТ таза, 3D-реконструкция. Полиоссальная форма фиброзной дисплазии. Зоны кистозных перестроек (стрелки) в костях таза и левой бедренной кости, преимущественно расположенных в области подвздошной, лобковой костей, крестца слева, а также в проксимальной трети левой бедренной кости.



Рис. 7. Пациентка М. МСКТ левого тазобедренного сустава, корональная плоскость. Полиоссальная форма фиброзной дисплазии. Ось левой бедренной кости искривлена по типу «хоккейной клюшки». Шеечно-диафизарный угол 97° (норма $125\text{--}135^\circ$). Шейка деформирована, утолщена. В структуре проксимальной и средней трети бедренной кости определяются две полости (длинные стрелки). Содержимое полостей представлено солидным содержимым плотностью 65 ед. Н (фиброзная ткань). Кортикальный слой на границе проксимальной и средней трети неравномерно утолщен с периостальными костными наслоениями (консолидированный перелом?) (короткая стрелка).

Таблица 2. Результаты костной денситометрии у пациентов М., 53 лет, и Щ., 45 лет

Результаты DXA	Пациент М. (Т-критерий)	Пациент Щ. (Z-критерий)
L1–L4	-0,8	1,7
Neck Right	-1,3	1,8
Total hip Right	-0,6	2,1
Neck Left	1,9	3,3
Total hip Left	1,3	3,7

- По результатам рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра снижения минеральной плотности костной ткани не обнаружено (табл. 2).
- На УЗИ щитовидной железы визуализированы образования неоднородной структуры максимальными размерами до 2,6 см (EU-TIRADS 3) — в правой доле, до 1,5 см (EU-TIRADS 2) — в левой доле. По результатам лабораторных исследований — эутиреоз. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образований щитовидной железы. Результат цитологического исследования пунктата щитовидной железы соответствовал классификационному критерию Bethesda I (материал неинформативный).
На основании проведенного обследования пациентке выставлен следующий диагноз.

Основное заболевание

Синдром МакКьюна–Олбрайта (клинически по триаде симптомов): акромегалия, активная стадия, частичная резистентность к медикаментозной терапии аналогами сомато-

статина пролонгированного действия. Кистозно-солидная микроаденома гипофиза с инфраселлярным поражением. Полиоссальная форма ФД с вовлечением костей черепа, височной и затылочной костей, с распространением на придаточные пазухи носа; левой бедренной кости, левой голени, таранной кости. Очаги фиброзной дисплазии в L3, L5. Локальные поражения кожи (пятна «кофе с молоком»). Многоузловой двусторонний зоб 1-й степени по ВОЗ, эутиреоз.

Осложнение основного заболевания

Патологические переломы конечностей. Состояние после патологических переломов левой бедренной кости от 1974 г. и 1989 г., остеосинтез левого бедра от 1989 г., артродеза левого голеностопного сустава от 2011 г., корригирующей остеотомии левой голени от 2017 г.

Сопутствующие заболевания

Артериальная гипертензия 2 степени. Дислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз 50%).

Учитывая активную стадию акромегалии, неэффективность комбинированного медикаментозного лечения аналогами соматостатина пролонгированного действия и агонистами дофамина, пациентка была консультирована нейрохирургом. Однако наличие выраженной ФД костей черепа представляло значительные технические трудности для проведения оперативного лечения, поэтому было принято решение о продолжении лечения аналогами соматостатина и присоединении к терапии антагониста рецепторов гормона роста — пегвисоманта в дозе 40 мг п/к в первый день с последующим снижением дозы до 15 мг п/к ежедневно. При контрольном исследовании клинко-лабораторных показателей через месяц после начала комбинированной терапии уровень

ИФР-1 снизился до 179,3 нг/мл (87–238), что доказало высокую эффективность данной схемы лечения, поэтому пациентке было рекомендовано продолжить терапию.

Принимая во внимание наличие выраженного болевого синдрома, высокие показатели маркеров костной резорбции и костеобразования, пациентке была назначена внутривенная капельная инфузия препарата из группы бисфосфонатов — золедроновой кислоты в дозе 5 мг для лечения фиброзной дисплазии, также в связи с наличием дефицита витамина D были назначены насыщающие (на 8 нед по 7000 МЕ в день), а затем поддерживающие дозы (по 2000 МЕ в день) колекальциферола.

Клинический случай №2

Пациент И., 18 лет, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с возраста 13 лет.

Анамнез заболевания

С рождения — обширные пятна цвета «кофе с молоком». В 7 лет отмечен перелом верхней трети правого бедра, через месяц после снятия гипсовой повязки — повторный перелом, находился на скелетном вытяжении. С этого же возраста — деформация нижних конечностей, стал прихрамывать. Повторный осмотр ортопедом в 12 лет в связи с усилившейся хромотой, болью в поясничной области. Выполнены рентгенография и МСКТ костей таза и бедренных костей: деформация бедренных костей по типу пастушьего посоха, очаги фиброзно-кистозной дисплазии, на снимках визуализируются консолидированные переломы правого и левого бедра. Было предложено оперативное лечение после консультации эндокринолога.

Впервые в возрасте 13 лет консультирован эндокринологом, когда был заподозрен синдром МОБ, госпитализирован в институт детской эндокринологии ЭНЦ. При осмотре: рост 152,1 см (SDS -1,16), распространенные пятна цвета «кофе с молоком», деформация нижних конечностей по типу пастушьего посоха, укорочение левой ноги, деформация черепа.

Данные лабораторных обследований в 13 лет

Гормональный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ) — 0,74 (0,53–5,27) мМЕ/л, свободный тироксин (св. Т4) — 10,04 (10–17,7) пмоль/л, СТГ — 4 (0,1–12) нг/мл, **ИФР-1** — 495,5 (95–460) нг/мл, тестостерон — 4,42 (0,1–2,37) нмоль/л, пролактин **биоактивный** — 436 мЕд/л (N до 380), эстрадиол — 63 (19,7–242) пмоль/л, бетахорионический гонадотропин человека — менее 1,2 мМЕ/мл. **Проба с глюкозой на подавление СТГ:** 0' 30' 60' 90' 120': СТГ, нг/мл, 2,36–9,53–9,32–3,67–2,25 соответственно — **подавления менее 1 нг/мл не зарегистрировано**. Глюкоза в ходе **орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)**, ммоль/л: 4,57–7,15–7,35–6,18–5,9. **Биохимический анализ крови:** фосфор 1,4 ммоль/л (1,45–1,78). **Экскреция фосфора с мочой:** TRP (трабекулярная реабсорбция фосфора) 83,5% (85–95), ТmP/GFR (отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфора к скорости клубочковой фильтрации) 1,08 (1,15–2,44).

Данные инструментальных исследований в 13 лет

УЗИ щитовидной железы: эхографические признаки многоузлового зоба. **УЗИ мошонки:** эхографические признаки микрокальциноза обоих яичек. **МРТ головного мозга:** МР-картина ФД черепа. Аденома гипофиза

с супрапараселлярным распространением. **Консультация офтальмолога:** глазное дно без патологии, границы полей зрения в норме.

Тогда же выявлены признаки гипофосфатемического рахита на основании умеренного снижения фосфора в крови и минимального снижения максимальной тубулярной реабсорбции фосфата.

Учитывая гормонально-активный характер образования гипофиза (соматотропинома) в сочетании с фиброзно-кистозной дисплазией (ФКД), были назначены аналоги соматостатина — октреотид-депо 20 мг 1 раз в 28 дней и агонистов дофамина: каберголин 0,5 мг/нед. По поводу ФКД консультирован ортопедом, показаний к хирургическому лечению на тот момент не было. В связи с гипофосфатемическим рахитом была рекомендована фосфор-обогащенная диета.

Данные лабораторных исследований в 15 лет

Гормональный профиль: СТГ — 2,9 (0,1–12) нг/мл, ТТГ — 0,551 (0,43–4,2) мМЕ/л, св. Т4 — 9,75 (10,1–17,9) пмоль/л, ЛГ — 7,07 (2,5–11) Ед/л, пролактин — 259 (60–510) мЕд/л, тестостерон — 16 (0,98–38,5) нмоль/л, **ИФР-1** — 400,4 (95–460) нг/мл, **ПТГ** — 70,9 (15–65) пг/мл, **витамин D** — 18,9 нг/мл (30–60). **Биохимический анализ крови:** гипофосфатемия — 1,24 ммоль/л (1,45–1,78), нормокальциемия — 1,1 ммоль/л.

Данные инструментальных исследований в 15 лет

- **УЗИ щитовидной железы:** эхо-признаки двустороннего многоузлового зоба.
- **КТ головы:** по сравнению с исследованием от 27.09.2017 г. — рентгенологическая картина без существенной динамики. КТ-признаки аденомы гипофиза. КТ-картина полиоссальной ФД. Сужение канала зрительного нерва с двух сторон (нельзя исключить компрессию зрительных нервов). Деформация и уменьшение размеров глазниц и околоносовых пазух.

В 17 лет перенес перелом средней трети правой голени. По поводу ФКД консультирован ортопедом, рекомендовано оперативное лечение.

На рис. 8 — рентгенограмма костей таза в возрасте 17 лет: очаги ФД в правой бедренной кости. Остеосинтез левой бедренной кости.

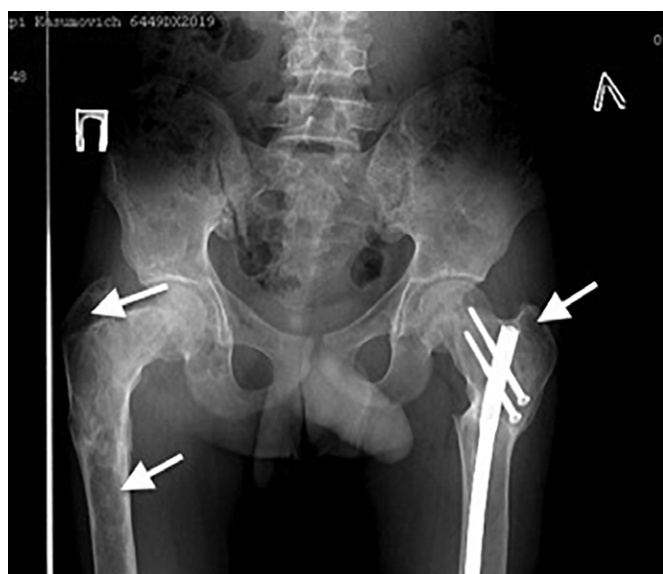


Рис. 8. Очаги фиброзной дисплазии в правой бедренной кости. Остеосинтез левой бедренной кости



Рис. 9. Пятна гиперпигментации «кофе с молоком» на спине у пациента И.

На фоне терапии аналогами соматостатина (Октреотид) 20 мг/28 дней сохранялись повышенные уровни ИФР-1 и СТГ, в связи с чем доза увеличена до 30 мг.

Госпитализация в отделение нейроэндокринологии и остеопатий в возрасте 19 лет.

При поступлении предъявлял жалобы на боли в голенях и бедренных костях. Получал терапию: октреотид пролонгированного действия 30 мг глубоко в/м 1 раз в 4 нед, Эутирокс 50 мкг/сут.

При осмотре: телосложение правильное. Масса тела 53,0 кг. Рост 163,7 см. Индекс массы тела 19,8 кг/м². Кожные покровы: обширные пятна цвета «кофе с молоком» на туловище, руках и ногах (рис. 9); акромегалоидные черты лица нерезко выраженные, небольшой прогнатизм, широкие стопы и кисти. Половое оволосение мужское, половые органы развиты соответственно возрасту. Склеры обычной окраски. Костная система развита удовлетворительно, движения в суставах в полном объеме. Деформация костей черепа. Деформация бедренной кости по типу пастушьего посоха справа, ЧСС 62 уд/мин. АДД 112/85 мм рт. ст.

Данные инструментальных исследований

- **МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием:** Аденома гипофиза с супраселлярным распространением. МР-картина фиброзной остеодисплазии. Субтотальное сужение наружных слуховых проходов, сужение зрительных каналов на уровне верхней глазничной щели (рис. 10, 11).



Рис. 10. МРТ головного мозга пациента И. Аденома гипофиза (белая стрелка).

Описание. Полость турецкого седла деформирована — сужена в переднезаднем размере. В полости турецкого седла, в супраселлярной цистерне имеется солидное объемное образование неоднородной структуры, размерами 9×16×9 мм. Образование смещает и компримирует хиазму.

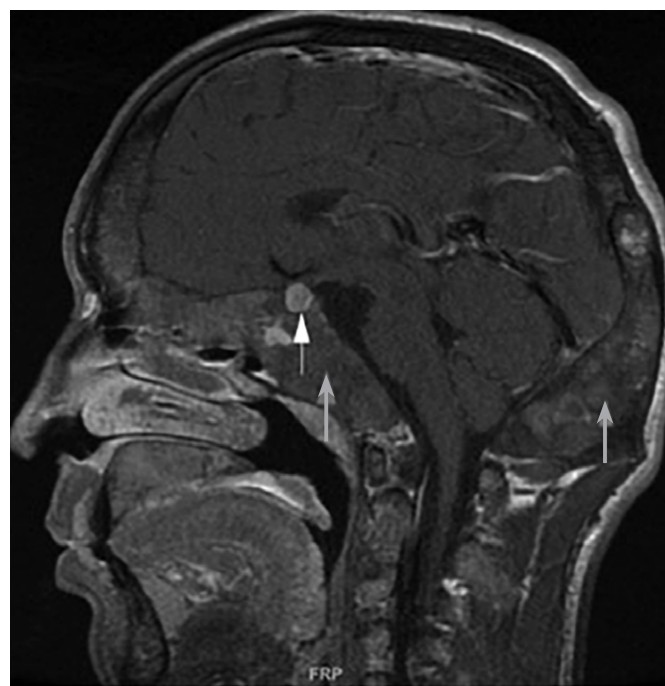


Рис. 11. МРТ головного мозга пациента И. Очаги фиброзной дисплазии в затылочной кости (серая стрелка).

Описание. Асимметричная деформация костей черепа, преимущественно лицевого черепа, деформация костей основания черепа, выраженная деформация затылочной кости (серая стрелка), деформация тела и крыльев клиновидной кости; имеется полная облитерация лобных пазух, правой верхнечелюстной пазухи, пазух основной кости, частичная облитерация решетчатой кости, левой верхнечелюстной пазухи, сужение наружных слуховых проходов. Структура костей изменена по типу фиброзной дисплазии.

- **УЗИ щитовидной железы:** эхографические признаки двустороннего многоузлового зоба TIRADS 2.

На основании данных анамнеза и последнего обследования в ЭНЦ пациенту установлен следующий диагноз.

Основное заболевание

Синдром МОБ: акромегалия, ремиссия заболевания на фоне проводимой терапии. Полиоссальная фиброзно-кистозная дисплазия. Снижение тубулярной реабсорбции фосфата без гипофосфатемии

Осложнение основного заболевания

Деформация костей черепа. Деформация бедренной кости по типу пастушьего посоха справа, состояние после реконструкции проксимального отдела левой бедренной кости, патологический перелом верхней трети правой бедренной кости со смещением, остеосинтез бедренной кости в июле 2016 г., перелом правой голени в феврале 2019 г., перелом костей левого предплечья с остеосинтезом в марте 2019 г. Вторичный гипотиреоз. Пациент выписан с рекомендациями продолжить терапию L-тироксинном в дозе 75 мкг/сут.

По поводу гормонально-активной аденомы гипофиза получает терапию аналогами соматостатина (октреотид пролонгированного действия) в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней, на фоне чего сохраняется компенсация акромегалии, решено продолжить лечение.

Учитывая снижение максимальной реабсорбции фосфата, необходимость антирезорбтивной терапии по поводу частых переломов, назначен колекальциферол и препараты кальция.

Для стабилизации полиоссальной формы ФКД проведена инфузия золедроновой кислоты внутривенно капельно по 5 мг 1 раз в год.

Клинический случай №3

Пациентка Щ., 45 лет, обратилась в ЭНЦ с жалобами на выраженные боли в левом бедре в покое, при физической нагрузке, боли в правой части головы.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 44 лет, когда при проведении КТ органов грудной клетки по поводу вирусной пневмонии были обнаружены очаговые изменения в ребрах. При обследовании у онколога: маммография — без особенностей, осмотр гинеколога с УЗИ органов малого таза — без особенностей, УЗИ органов брюшной полости — в печени солидное образование с гипоехогенным «халом» 30×40 мм, УЗИ щитовидной железы — объем щитовидной железы 13,6 мл, узловые образования по задней поверхности нижней трети левой доли 20×13×13 мм (TIRADS IV), при тонкоигольной аспирационной биопсии: цитология — коллоидный зоб, фиброгастродуоденоскопия — эрозивный гастрит, фолликулярный бульбит, недостаточность кардии. Консультирована гематологом: М-градиент не обнаружен, общий белок 76, белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен. Таким образом, миеломная болезнь исключена.

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии КТ — скintiграфические при-

знаки очагового поражения костной системы. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ): кистозные очаги верхней трети левой бедренной кости до 24×23 мм со склеротическим ободком, аналогичные очаги левой подвздошной кости 24×22 мм, аналогичные изменения бокового отрезка 3 ребра слева 36×14 мм, без повышенной активности ФДГ. В костях черепа без визуализируемых очаговых изменений, без очагов гиперметаболизма ФДГ.

По данным КТ головного мозга, костей черепа: дополнительные образования костей черепа слева (лобной, клиновидной). КТ-признаки правостороннего гайморита в фазе отека.

По результатам обследования консультирована в «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ: признаков злокачественных образований не обнаружено. Изменения в структуре черепа могут соответствовать ФД либо проявлениям гиперпаратиреоза. Изменения в ребрах, подвздошной, бедренной костях в первую очередь дифференцируются между множественными кистами в части репарации и ФД.

При обследовании по месту жительства по результатам лабораторного исследования: ПТГ от 11 до 29 пмоль/л, PINP 34,5 нг/мл, кальций общий 2,41 ммоль/л, фосфор 0,89 ммоль/л, кальций ионизированный 1,04 ммоль/л, витамин D 51,4 нг/мл. Кальций в суточной моче 4,53 ммоль/сут.

Из активного расспроса известно, что принимает колекальциферол по 5000 МЕ ежедневно в течение последних 6 мес, а также тирозол 5 мг 2 раза в неделю по назначению эндокринолога по месту жительства в связи с диагнозом субклинического тиреотоксикоза (по данным лабораторных исследований на момент консультации: ТТГ 0,34, св. Т4 14,5 — в референсном интервале). Переломы, травмы, мочекаменную болезнь отрицает.

Менструации с 11 лет, нерегулярные. Беременности: 2, в течение 7 лет — бесплодный брак, далее через 6 лет беременность, закончившаяся родами. Роды: 1.

При объективном осмотре в отделении: рост 171 см, вес 103 кг, ИМТ=35,2 кг/м², АД 130/90 мм рт. ст., ЧСС 67 в минуту. Status localis: На коже левого плеча, области локтя, левой лопатки, левой половины грудной клетки обращают на себя внимание участки гиперпигментации по типу «пятен цвета кофе с молоком», которые наблюдаются с момента рождения пациентки (рис. 12).



Рис. 12. Пятна «кофе с молоком» на руке у пациентки Щ.

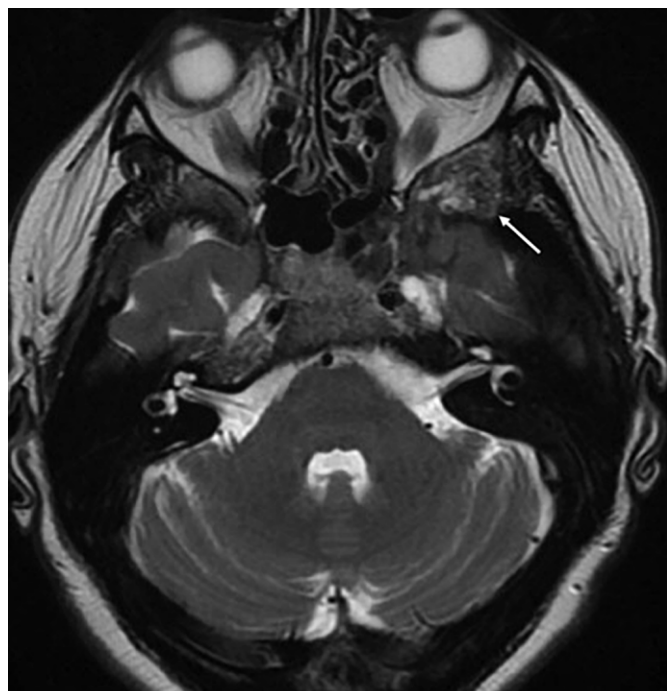


Рис. 13. Пациентка Щ. МРТ головы: фиброзная дисплазия в левой скуловой кости.

Описание. Асимметричная деформация и утолщение костей черепа с разрастанием фиброзной ткани: скуловых костей, больше слева, с умеренной деформацией латеральной стенки левой орбиты. Глазные яблоки выстоят кпереди, задний контур расположен кзади от межскуловой линии справа на 6,4 мм, слева на 7,3 мм (норма 9,9+/-1.7 мм).

Данные инструментальных исследований

- **УЗИ щитовидной железы:** в правой доле образования размерами до 1,8 см (EU-TITADS 3), в перешейке-правой доле размерами до 1,6 см (EU-TIRADS 4); в левой доле размерами до 0,9 см (EU-TIRADS 4); конгломератное образование размерами до 2,8 см (EU-TIRADS 3). В местах их типичного расположения околощитовидных желез и зонах возможной эктопии, доступных для УЗИ, дополнительных объемных образований не выявлено. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образований щитовидной железы. Результат цитологического исследования пунктата щитовидной железы соответствовал классификационному критерию Bethesda I (материал неинформативный).
- **По результатам рентгеновской денситометрии** поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра снижения минеральной плотности костной ткани не обнаружено (табл. 2).
- **МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием:** МР-признаки полиоссальной фиброзной дисплазии (см. описание). Умеренный экзофтальм. Умеренное расширение конвексимальных субарахноидальных пространств. МР — данных за очаговые изменения вещества головного мозга не получено (рис. 13, 14).
- **ПЭТ-КТ, МСКТ скелета в ЭНЦ:** в левых отделах лобной кости (рис. 15), в клиновидной кости, теле и левой ветви нижней челюсти определяется расширение границ кости, уплотнение структуры по типу

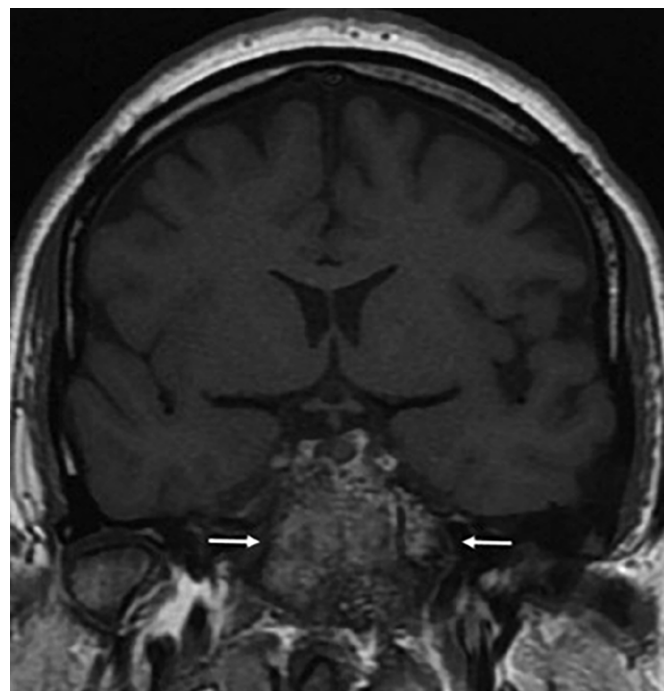


Рис. 14. Пациентка Щ. МРТ головы. Фиброзная дисплазия тела клиновидной кости с облитерацией задней части клиновидных пазух.

Описание. Гипофиз деформирован, имеет вогнутый верхний контур, размеры: вертикальный — 4,5 мм, поперечный — 16 мм, переднезадний — 12 мм. Структура аденогипофиза однородна, воронка расположена по средней линии, задняя доля гипофиза имеет типичный сигнал и локализацию.

«матового стекла». Также визуализируются участки разряжения и уплотнения 3–6 ребер слева, грудных и поясничных позвонков, S1 позвонка. Аналогичные изменения в проксимальных отделах левой бедренной кости, теле и гребне левой подвздошной кости (рис. 16). Выявленные изменения костей соответствуют полиоссальной форме ФД.

На основании проведенного обследования пациентке выставлен диагноз.

Основное заболевание.

Синдром МОБ с полиоссальной формой ФД (с поражением костей черепа, ребер, левой подвздошной кости, левой бедренной кости, тел грудных позвонков), трофическими изменениями кожи в виде кофейных пятен и вторичным гипогонадизмом вследствие масс-эффекта фиброзных кист черепа.

Сопутствующие заболевания.

Многоузловой двусторонний зоб (объем щитовидной железы 19 мл), эутиреоз. Нарушение гликемии натощак.

Во время госпитализации проведен поиск возможных эндокринных патологий, встречающихся при синдроме МОБ (табл. 1): исключены болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия, гиперпролактинемия, первичный гиперпаратиреоз. Отмечается снижение уровня ЛГ при уровне эстрадиола в пределах референсного интервала, наличие олигоменореи как проявление гипогонадотропного гипогонадизма вследствие возможного масс-эффекта фиброзных кист черепа.

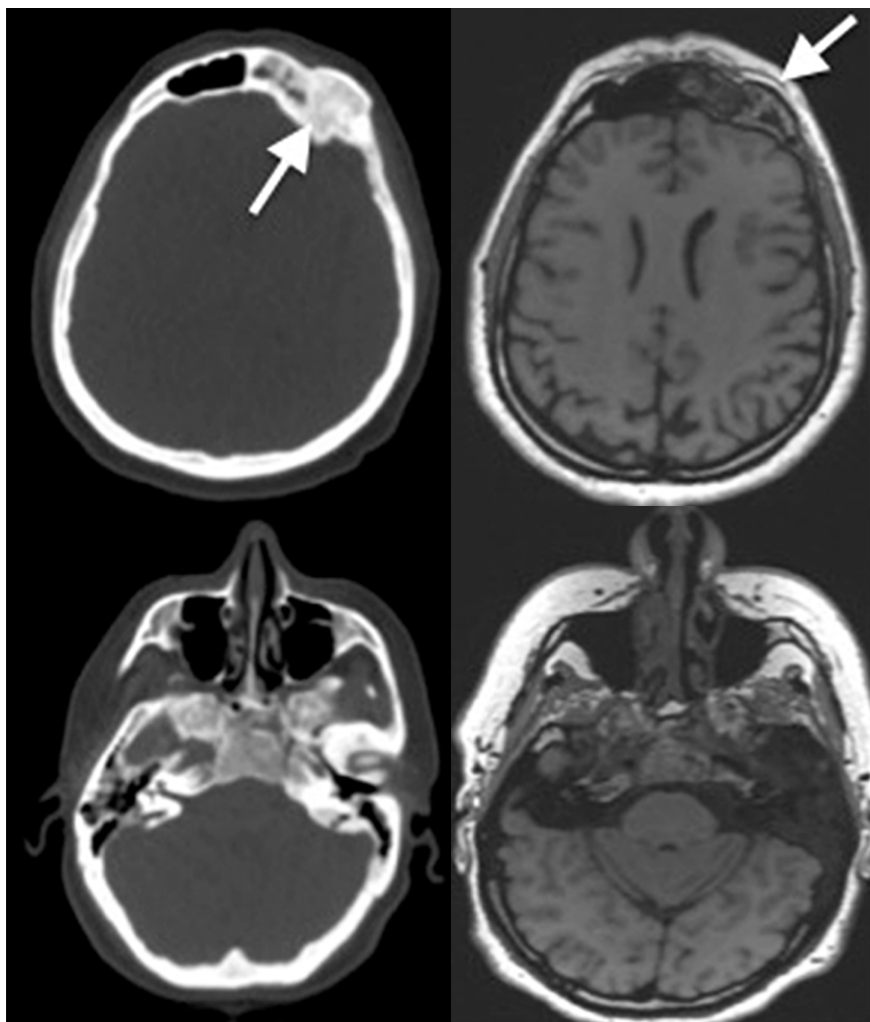


Рис. 15. Пациентка Щ. МСКТ, аксиальная плоскость. Полиоссальная форма фиброзной дисплазии. Уплотнение структуры левых отделов лобной кости и клиновидной кости.



Рис. 16. Пациентка Щ. МСКТ, криволинейная реконструкция.

Полиоссальная форма фиброзной дисплазии. Разряжение структуры костей с сохранением трабекулярного рисунка без деструкции кортикального слоя в проксимальных отделах левой бедренной кости, теле и гребне левой подвздошной кости (стрелки).

В отделении проведена инфузия препарата золедроновой кислоты 5 мг как единственное возможное медикаментозное лечение ФД с целью стабилизации костных изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром МОБ в «классическом» варианте представляет собой сочетание триады признаков: ФД костей, ППР, наличия поражений кожи в виде появления пятен цвета «кофе с молоком».

Несмотря на то что первое описание МОБ было в 1936 г., имеются исторические сведения о пациенте Tegerensee, который был гигантом ростом 235 см, умер в возрасте 25 лет в 1876 г., его скелет хранится в институте патологии Мюнхенского университета, где было установлено, что он страдал ФД [8].

Гиперактивность аденилатциклазной системы при синдроме МОБ обуславливает развитие различных эндокринопатий, таких как ППР (до 85% у девочек), гипертиреоз, многоузловой зоб, акромегалия, гиперпролактинемия, синдром Кушинга, гипофосфатемический рахит. По данным различных литературных источников, патология щитовидной железы встречается у 2/3 пациентов, акромегалия — у 20–30%.

При анализе 112 случаев синдрома МОБ, сочетающихся с акромегалией, средний возраст пациентов

составил 24,4 года с разбросом от 3 до 64 лет. В наших случаях это были пациенты 18, 47 и 53 лет, только у пациента 18 лет диагноз МОБ выставлен в 13 лет, а у женщин — в 47 и 52 года. По данным анамнеза явных признаков ППР ни у кого в детстве не было [9].

В серии 112 случаев МОБ и акромегалии полиоссальная форма ФД с поражением костей черепа наблюдалась у 109 из 112 пациентов, гипертиреоз — у 21%, гиперпролактинемия разной степени выраженности — у 81%, синдром Кушинга центрального генеза — у 4 пациентов. Поскольку данные о пациентах собирались в течение многих лет, данные о МРТ и КТ головного мозга были только у 95 человек. Аденомы гипофиза были подтверждены гистологически после отмены у 52, в 72% случаев — это были макроаденомы, зрительные расстройства — у 43%. Из-за технических трудностей нейрохирургическое лечение проведено 25 больным с достижением ремиссии только у 3 пациентов (12%). Авторы отмечают, что в ряде случаев МОБ и акромегалии может наблюдаться гиперплазия соматотрофов без образования аденомы, что у некоторых пациентов подтверждалось гистологически, а иногда и на аутопсии. За период наблюдения умерли 11 из 112 больных.

В представленных нами случаях у всех пациентов наблюдались полиоссальная форма ФД с поражением костей черепа, нижних конечностей, ребер, пигментные изменения кожи с рождения по типу пятен «кофе с молоком», многоузловой зоб. У пациентов 1 и 2 диагностирована СТГ-продуцирующая аденома гипофиза с акромегалией мягкого течения, компенсированной медикаментозной терапией. У пациентки 3 на фоне многоузлового зоба был кратковременный эпизод субклинического тиреотоксикоза [11], а также признаки гипогонадотропной опсоменореи. Отличительной особенностью пациента 2 было выявление мягкой формы гипофосфатемического рахита, также описываемого в рамках синдрома МОБ [12].

Необходимо отметить, что клинические признаки заболевания, помимо пигментных пятен с рождения, у всех пациентов начались с костных проявлений: у 1 и 2 пациентов с детства, сопровождались переломами нижних конечностей, у пациентки 3 боли в костях появились только в 46 лет. Особенностью случая 3 является долгий путь к постановке диагноза ФКД, несмотря на яркие рентгенологические проявления: через онкопоиск, диагноз гиперпаратиреоза, что вызвало сильную тревожность и элементы депрессии. Ни в одном случае заболевания, даже несмотря на переломы, не выявлено снижения минеральной плотности кости.

Все 3 пациента были детально обследованы в отношении различных эндокринопатий, в двух случаях подтверждена акромегалия. Тактика ведения пациентов с синдромом МОБ в сочетании с эндокринопатиями несколько отличается от общепринятых принципов. При синдроме МОБ часто встречаются аденомы смешанного характера — чаще всего соматопролактиномы, поэтому важно обращать внимание на наличие клинических признаков гиперпролактинемии и акромегалии, исследовать пролактин, ИФР-1 и в сомнительных случаях определять уровень СТГ в ходе ПГТТ [8].

При синдроме МОБ с акромегалией следует рассмотреть тактику ведения в сторону консервативного лечения, а не радикального удаления аденомы гипофиза,

так как в обоих представленных случаях проявления ФКД в костях черепа создают определенные технические трудности для нейрохирургического лечения. Препаратами 1-й линии являются аналоги соматостатина пролонгированного действия, при неэффективности — в комбинации с антагонистом рецептора гормона роста — пегвисомантом [5, 13]. Гиперпролактинемия при синдроме МОБ хорошо поддается лечению агонистами дофамина — каберголином [5, 14, 15]. Хирургическое удаление аденомы гипофиза применяется только в случаях неэффективности медикаментозной терапии, поскольку поражение гипофиза при синдроме МОБ может иметь диффузный характер, что обуславливает отсутствие четкой визуализации аденомы гипофиза на МРТ. Поэтому при синдроме МОБ хирургическое лечение обычно представляет собой тотальную гипофизэктомию, которая в последующем снижает качество жизни пациентов [5, 10]. В представленных нами 1 и 2 случаях медикаментозная терапия оказалась эффективной. В 1-м случае это были аналоги соматостатина длительного действия в сочетании с пегвисомантом, во 2-м — только аналоги соматостатина.

ФД из всех клинических проявлений синдрома МОБ (за исключением синдрома Кушинга) в большей степени снижает качество жизни пациентов. В первую очередь это связано с наличием болевого синдрома, который вынуждает пациентов постоянно принимать нестероидные противовоспалительные препараты в большом количестве, что повышает риски возникновения заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой системы [1]. При наличии невропатической боли рекомендуется в качестве терапии рассмотреть прием нетипичной анальгетической линии терапии — амитриптилин, прегабалин, дулоксетин [1, 16]. В последнее время с целью уменьшения болевого синдрома стали рассматривать использование препаратов группы бисфосфонатов [14, 16]. Например, проводили исследование возможности приема алендроната, которое показало низкую эффективность препарата для уменьшения болевого синдрома при ФД костей [17]. По результатам данного исследования в группе, которая принимала алендронат, отмечались положительные эффекты в виде снижения маркера костной резорбции — N-концевого телопептида коллагена 1 типа через 18 мес, а также увеличения плотности костей, но без значимых визуализационных изменений. Однако было доказано, что прием алендроната никак не влияет на болевой синдром [17].

Золедроновая кислота — это аминокислотный бисфосфонат III поколения, который в настоящее время используется у взрослых пациентов с различными костными заболеваниями: этот препарат подходит для пациентов с метастазами при раке простаты или молочной железы, применяется для лечения постменопаузального остеопороза, а также у пациентов с болезнью Педжета. Золедроновая кислота обладает антирезорбтивной активностью, т.е. ингибирует активность остеокластов как напрямую, так и опосредованно, тем самым улучшая костный метаболизм. По данным гистологических исследований, при ФД в пораженных костях преобладают остеокласты, что обуславливает высокую скорость резорбции костей [18]. Причина болевого синдрома при ФД не установлена, однако показана высокая

эффективность применения золедроновой кислоты для уменьшения болевого синдрома [19]. Описаны случаи успешного применения золедроновой кислоты в педиатрической практике для лечения болевого синдрома при краниофасциальной форме ФД [19], а также эффективности и безопасности применения золедроновой кислоты в течение 4 лет у пациента с полиоссальной формой ФД — поражением костей черепа, ребер [20]. Учитывая эти данные, всем нашим пациентам назначено лечение 5 мг золедроновой кислоты 1 раз в год с дальнейшим динамическим наблюдением и определением длительности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром МОБ — редкое генетическое заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений с поражением костной системы, кожи и эндокринопатий. Представленные клинические примеры демонстрируют диагностические трудности и в ряде случаев — позднее выявление заболевания. Для ранней постановки диагноза необходимо распространение знаний об этом заболевании среди рентгенологов, травматологов, ортопедов, эндокринологов, педиатров (пятна «кофе с молоком», как правило выявляются с рождения),

ревматологов, нейрохирургов. Тактика лечения подбирается индивидуально, в зависимости от проявлений заболевания. Лечение ФД разработано слабо, применение бисфосфонатов, в частности золедроновой кислоты, применяется по индивидуальным показаниям, преимущественно у пациентов с выраженным болевым синдромом и высокими показателями костного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Работа опубликована при поддержке государственного задания АААА-А20-120011690202-4.

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. Пациенты дали письменные информированные добровольные согласия на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kassim J, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2019;14(1):139. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1102-9>
- Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(5):178-186. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0317-0>
- Маказан Н.В. Роль нарушений пострецепторного сигналинга в развитии мультигормональной резистентности и автономной гиперфункции эндокринных желез у детей: дис. ...канд. мед. наук. ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ; 2017. [Makazan NV. Rol' narushenii postretseptornogo signalinga v razvitii multigormonal'noi rezistentnosti i avtonomnoi giperfunktsii endokrinnykh zhelez u detei. [dissertation]. FGBU NMITs Endokrinologii Minzdrava RF; 2017. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/diss_makazan.pdf
- Yao Y, Liu Y, Wang L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3):295-303. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0715>
- Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;92(6):347-356. doi: <https://doi.org/10.1159/000504802>
- Jia-Woei H. McCune-Albright Syndrome: Diagnosis and clinical course in eleven patients. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59:418-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.005>
- Sung SH, Yoon HD, Shon HS, et al. A Case of McCune-Albright Syndrome with Associated Multiple Endocrinopathies. *Korean J Intern Med*. 2007;22(1):45. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2007.22.1.45>
- Rajan R, Cherian KE, Asha HS, Paul TV. McCune Albright syndrome: an endocrine medley. *BMJ Case Rep*. 2019;12(7):e229141. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229141>
- Salenave S, Boyce AM, Collins MT, et al. Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1955-1969. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826>
- Premawardhana LDKE, Vora JP, Mills R et al. Acromegaly and its treatment in the McCune-Albright syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1992;36(6):605-608. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02272.x>
- Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, et al. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(6):325-337. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-16-0276>
- Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(1):179-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.004>
- Tritos NA, Biller BMK. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2016;20(1):129-135. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y>
- Classen CF, Mix M, Kyank U, Hauenstein C, et al. Pamidronic acid and cabergoline as effective long-term therapy in a 12-year-old girl with extended facial polyostotic fibrous dysplasia, prolactinoma and acromegaly in McCune-Albright syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2012;24(6):32. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-32>
- Manjila S, Wu OC, Khan FR, et al. Pharmacological management of acromegaly: a current perspective. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(4):E14. doi: <https://doi.org/10.3171/2010.7.focus10168>
- Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, et al. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(S1):S3. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S1-S3>
- Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, et al. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Alendronate Treatment for Fibrous Dysplasia of Bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):4133-4140. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1371>
- Di W, Jie M, Suqing B, et al. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatology International*. 2015;35(4):767-772. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3132-x>
- Di Pede C, Congedi S, Rossin S, et al. Use of Zoledronic Acid in Paediatric Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2329483>
- Wu D, Ma J, Bao S, Guan H. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatology International*. 2014;35(4):767-772. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3132-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ul'yanova St, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Researcher ID: B-6618-2017; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: Irozhinskaya@gmail.com

Сардаева Дарья Геннадьевна, ординатор [Daria G. Sardaeva, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9418-1786>; e-mail: sardaieva96@mail.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н., вед.н.с. [Natalia Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Чуканова Анна Михайловна, ординатор [Anna M. Chukanova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-8233>; e-mail: anna-zaletaeva@yandex.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-7965-9454; eLibrary SPIN: 5808-8065

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>; eLibrary SPIN: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex

Владимирова Виктория Павловна, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-7568>; eLibrary SPIN: 9830-3276; e-mail: vpv970@gmail.com

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

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.10.2021. Одобрена к публикации: 18.11.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Сардаева Д.Г., Калинченко Н.Ю., Чуканова А.М., Тарбаева Н.В., Бурякина С.А., Владимирова В.П., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева: описание трех клинических случаев, особенности диагностики и тактики лечения // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 19-32. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12932>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LYa, Sardaeva DG, Kalinchenko NY, Chukanova AM, Tarbaeva NV, Buryakina SA, Vladimirova VP, Belaya ZE, Melnichenko GA. McCune-Albright syndrome: description of three clinical cases, features of diagnostics and treatment. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(3):19-32. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12932>

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ СИМПОЗИУМЕ ПО ОСТЕОПОРОЗУ

© Л.Я. Рожинская, А.С. Луценко

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

26 октября 2021 г. состоялся Международный научный интернет-симпозиум «Актуальные вопросы лечения пациентов с остеопорозом», в котором приняли участие профессор Джон Билезилян (Почетный заведующий кафедрой эндокринологии Колледжа врачей и хирургов им. Вагелоса Колумбийского университета, Нью-Йорк), профессор Лесняк О.М. (Президент Российской ассоциации по остеопорозу), профессор Родионова С.С. (Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова), д.м.н. Белая Ж.Е. (профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Вебинар состоялся при поддержке компании «Амджен».

Симпозиум открыла Ольга Михайловна Лесняк, которая осветила мультидисциплинарный подход в организации центров вторичной профилактики переломов в России. По данным аудита состояния проблемы остеопороза в восьми странах бывшего СССР (2020), к 2035 г. существенно увеличится доля людей старше 50 лет как в России, так и странах СНГ, что приведет, по оценочным данным, к увеличению частоты случаев переломов проксимального отдела бедренной кости (каждые 3 минуты будет происходить этот перелом). Современное лечение переломов у пожилых, включая реабилитацию, может быть обеспечено мультидисциплинарным подходом, который сочетает в себе мастерство хирурга с опытом и знаниями гериатров, реабилитологов и врачей других терапевтических специальностей, а также медицинских сестер. Для этой цели 5 российских организаций: Российская ассоциация по остеопорозу, Российская ассоциация геронтологов и гериатров, АО «Травма-Россия», Союз реабилитологов России, Общество пациентов «ОСТЕОРУС» создали в 2021 г. Альянс «Хрупкий возраст», который является представителем в Российской Федерации глобальной международной организации Fragility Fracture Network (FFN). Миссия Альянса — содействовать продвижению в системе здравоохранения Российской Федерации мультидисциплинарного ведения пожилого пациента с переломом, включая вторичную профилактику переломов. Это возможно через обучение российских врачей и медицинских сестер принципам ортогериатрического подхода, разработку на основе лучших научных данных методических рекомендаций, протоколов и других документов, установление связей с другими российскими и международными общественными профессиональными и пациентскими организациями, информирование широкой общественности, включая родственников пожилых пациентов с переломами, о возможностях ортогериатрической помощи. Профессор Лесняк отметила, что в Клинических рекомен-

дациях по остеопорозу Министерства здравоохранения РФ, которые были приняты в 2021 г., выделено следующее.

- Профилактика повторных переломов заключается в лечении заболевания, наиболее часто остеопороза, сопровождающего патологические переломы у пожилых пациентов.
- Назначение антирезорбтивной терапии (бисфосфонаты, деносумаб) не влияет на длительность сращения перелома.
- С целью своевременного назначения терапии остеопороза и обеспечения длительного наблюдения за пациентами 50 лет и старше с патологическими переломами для снижения риска повторных переломов **рекомендуется** создавать Службы профилактики повторных переломов [1].

В заключение О.М. Лесняк отметила, что пожилой пациент, недавно перенесший перелом, независимо от уровня травмы имеет высокий риск повторных переломов и должен получать лечение, направленное на снижение этого риска. Службы профилактики повторных переломов должны стать частью рутинной практики российского здравоохранения.

Следующий доклад «На чем основан современный выбор антиостеопоротической терапии?» был представлен профессором Джоном Билезиляном (США), который подтвердил основные выводы эпидемиологических исследований о том, что остеопороз и возникающие переломы являются одними из наиболее опасных заболеваний XXI в. Профессор Билезилян подчеркнул, что диагностика остеопороза осуществляется по наличию остеопоротического перелома, Т-критерию (по данным центральной денситометрии) $< -2,5$ и оценке риска переломов с использованием шкалы FRAX (**если 10-летний риск перелома составляет $\geq 3\%$ для перелома бедра или $\geq 20\%$ для значимого остеопоротического перелома**), а также в необходимости исключения вторичных причин остеопороза. **Основной целью антиостеопоротической терапии является снижение риска перелома.** В докладе были также рассмотрены подходы к назначению антирезорбтивных препаратов. Было подчеркнуто, что назначение деносумаба при постменопаузальном остеопорозе в исследовании FREEDOM [2] эффективно снижает частоту вертебрального перелома на 68%, внепозвоночного перелома на 20% и перелома бедра на 40% через 3 года. Кроме того, деносумаб эффективен в группах «высокого риска»: возраст, наличие перелома в анамнезе и очень низкое значение Т-критерия [3].

Данные продленного исследования FREEDOM в течение 10 лет подтверждают эффективный прирост минеральной плотности кости (МПК) в течение всего периода терапии деносумабом: прирост МПК в поясничном отделе

позвоночника составил 21,7% за 10 лет, бедренной кости 9,2%, и сохранялось снижение риска перелома позвоночника, бедра и внепозвоночного перелома на протяжении 10 лет [4]. В докладе были освещены основные данные об эффективности перевода терапии с бисфосфонатов на деносумаб и с анаболической терапии на деносумаб. Отмечено, что по показателям постоянства применения деносумаб превосходил альтернативные препараты для лечения остеопороза [4]. Как и другие антирезорбтивные препараты, деносумаб обладает обратимым механизмом действия, поэтому у женщин с остеопорозом, находящихся в постменопаузе и получающих деносумаб, риск переломов следует повторно оценивать через 5–10 лет; женщины, у которых сохраняется высокий риск переломов, должны либо продолжать лечение деносумабом, либо получать другие препараты для лечения остеопороза [5]. В докладе также были представлены обновленные Европейские и Американские клинические рекомендации по эндокринологии (ESE, AACE) с разделением пациентов по уровню риска [5, 6]: высокий риск переломов — это Т-критерий $\leq -2,5$ или предшествующий перелом бедра, или вертебральный перелом, или FRAX $\geq 20\%$ (значимый остеопоротический перелом), или $\geq 3\%$ (перелом бедра). Очень высокий риск переломов — это:

1. Т-критерий $\leq -2,5$ и остеопоротические переломы;
2. Т-критерий $< -3,0$ или 1 перелом в течение предшествующих 12 мес;
3. перелом на фоне лечения патогенетическим антиостеопоротическим препаратом;
4. множественные вертебральные переломы;
5. тяжелый вертебральный перелом (снижение высоты позвонков $>40\%$);
6. FRAX $>30\%$ (значимый остеопоротический перелом) или более 4,5% (перелом бедра);
7. высокий риск падений.

Применение деносумаба рекомендовано как у пациентов высокого, так и очень высокого риска.

Следующий доклад «Роль травматолога в лечении и профилактике повторных переломов, возникших на фоне остеопороза» был представлен профессором Родионовой С.С., в нем отмечено, что тенденции к сокращению переломов не наблюдается из-за увеличения в популяции продолжительности жизни и числа лиц пожилого и старческого возраста, а также низкой назначаемости фармпрепаратов для лечения системного остеопороза, в том числе и после случившегося перелома [7]. Рассмотрены основные особенности хирургического вмешательства при переломе на фоне остеопороза, т.к. скомпрометированная остеопорозом кость предрасполагает к повышенному риску осложнений при хирургическом лечении патологических переломов. Корреляция снижения МПК с риском нарушения фиксации перелома доказана рядом экспериментальных работ [8].

Последовательность действий травматолога при переломах на фоне остеопороза представлена в клинических рекомендациях МЗ РФ «Патологические переломы, осложняющие остеопороз» [9]. Лечение переломов на фоне остеопороза должно обязательно включать не только адекватный остеосинтез или первично стабильную фиксацию эндопротеза, но и коррекцию нарушенного метаболизма костной ткани. При остеопорозе исходное изменение интенсивности (ускорение или замедление) механизмов

ремоделирования приводит к транзиторному или постоянному нарушению физиологии костной ткани и, как следствие, — нарушению консолидации. При переломах проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза для обеспечения консолидации перелома в обычные сроки (или стабильности при эндопротезировании), снижения смертности и профилактики повторных переломов независимо от пола спустя 1–2 мес после рекомендуются антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты и деносумаб) [9]. В исследовании Freedom было показано отсутствие негативного влияния деносумаба на консолидацию внепозвоночных переломов, включая и перелом проксимального отдела бедренной кости [10]. В докладе отмечено, что имеются данные исследований о том, что деносумаб может быть альтернативой хирургического лечения остеолита при асептической нестабильности. В заключение выступления отмечено, что использование травматологами деносумаба для инициации лечения остеопороза, осложненного переломом, показало, что фармакотерапия в послеоперационном периоде создает условия для консолидации перелома в обычные для данной локализации сроки и является важным шагом в профилактике повторных переломов.

В заключительном докладе Ж.Е. Белой были рассмотрены клинические случаи сочетанной патологии терапии остеопороза в практике эндокринолога.

В докладе представлены поэтапно обследования, постановка диагноза и лечение пациентов с остеопорозом и сахарным диабетом, а также гиперпаратиреозом и дефицитом витамина D в соответствии с рекомендациями по остеопорозу, утвержденными МЗ РФ в 2021 г. [1].

Ж.Е. Белая также представила основные данные о лечении остеопороза в условиях новой коронавирусной инфекции.

Лечение остеопороза, наиболее вероятно, не влияет на риск заражения или тяжесть течения COVID-19 [11].

Отсроченное введение деносумаба на 3 мес и более ассоциируется с потерей МПК и повышением риска переломов [12], поэтому оно не должно прерываться во время эпидемии и при других обстоятельствах

Вакцинация для предупреждения коронавирусной инфекции не требует отмены лечения остеопороза. При этом интервал между введениями вакцины и инъекциями деносумаба, золедроновой, ибандроновой кислот должен быть 5–7 дней, для терипаратида место введения должно быть отличным от места введения вакцины, лечение таблетированными формами не требует коррекции [13].

В заключение Жанна Евгеньевна отметила, что:

1. вторичный остеопороз на фоне эндокринных заболеваний имеет некоторые особенности в диагностике повышенной хрупкости скелета, в частности, пациенты с сахарным диабетом и гиперкортицизмом характеризуются повышенным риском переломов на фоне высокой МПК;
2. необходимы максимально возможная компенсация основного эндокринного заболевания и лечение остеопороза у лиц старшей возрастной группы в соответствии с общими принципами лечения постменопаузального остеопороза.

Запись симпозиума расположена на платформе «Интернист» (Национальное общество усовершенствования врачей им. С.П. Боткина) и доступна для просмотра для специалистов здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Остеопороз». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4
2. Cummings S, Martin J, McClung M, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(8):756-765. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0809493>
3. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1727-1736. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2784>
4. Bone H, Brandi M, Brown J, et al. OP0306 Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from The Freedom Extension Trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):173.2-174. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1314.5>
5. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-002217>
6. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2020 Update. *Endocr Pract*. 2020;26(3):1-46. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
7. Kim SC, Kim MS, Sanf  lix-Gimeno G, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am J Med*. 2015;128(5):519-26.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.014>
8. Seebeck J, Goldhahn J, St  dele H, et al. Effect of cortical thickness and cancellous bone density on the holding strength of internal fixator screws. *J Orthop Res*. 2004;22(6):1237-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jorthres.2004.04.001>
9. Клинические рекомендации МЗ РФ «Патологические переломы, осложняющие остеопороз». Доступно по: https://www.cito-pri-oro.ru/cito/files/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%BE%D0%BC%D1%8B_%D0%BE%D1%81%D0%BB_%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BE%D0%B-F%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B7.pdf
10. Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94 (23):2113-9. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00774>
11. Atmaca A, Demirci I, Haymana C, et al. No association of anti-osteoporosis drugs with COVID-19-related outcomes in women: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int*. 2021;17:1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06067-2>
12. Huang CF, Shiao MS, Mao TY. Retrospective Analysis of the Effects of Non-Compliance with Denosumab on Changes in Bone Mineral Density During the COVID-19 Pandemic. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1579-1584. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S316144>
13. Tsourdi E, Yu EW, Jan de Beur SM, Drake MT. Vaccination for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Relationship to Osteoporosis Care: Current Evidence and Suggested Approaches. *J Bone Miner Res*. 2021;36(6):1042-1047. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4304>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ul'yanova St, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Researcher ID: B-6618-2017; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Луценко Александр Сергеевич [Alexander S. Lutsenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

ЮБИЛЕЙ ЕВГЕНИИ ИВАНОВНЫ МАРОВОЙ, ВЫДАЮЩЕГОСЯ РОССИЙСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА, ПРОФЕССОРА, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ЛАУРЕАТА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ СССР



17 сентября 2021 г. исполнилось 90 лет со дня рождения и 65 лет медицинской деятельности выдающегося российского эндокринолога, профессора, доктора медицинских наук, лауреата Государственной премии СССР Евгении Ивановны Маровой.

Е.И. Марова родилась в Москве в семье ученого-химика. После окончания Первого московского медицинского института Евгения Ивановна 4 года проработала участковым терапевтом. С 1961 по 1963 годы она училась в клинической ординатуре по эндокринологии в Центральном институте усовершенствования врачей под руководством профессора Е.А. Васюковой. Екатерина Алексеевна, заметив выдающиеся способности Е.И. Маровой, пригласила ее работать в Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (так назывался Эндокринологический центр до 1989 г.). С 1963 г. по настоящее время Евгения Ивановна работает в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, где прошла путь от младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника до заведующей отделением нейроэндокринологии (1989–2005) и директора Института клинической эндокринологии (1989–2002). В научной деятельности Евгении Ивановны преобладали 2 направления. С одной стороны, на протяжении более четырех десятилетий она работала в области клинической нейроэндокринологии. В 1967 г. Е.И. Марова защитила кандидатскую диссертацию, изучив функциональное состояние коры надпочечников при болезни Иценко–Кушинга. С этого времени Евгения Ивановна является безусловным лидером и экспертом по проблемам гиперкортицизма, акромегалии, гиперпролактинемии. В 1984 г. Е.И. Марова вместе с группой ученых физиков награждена государственной премией СССР за разработку и внедрение в клиническую практику нового метода лечения опухолей гипофиза — протонного облучения гипофиза. В 1992 г. Евгения Ивановна защитила докторскую диссертацию, обобщив огромный опыт по изучению патогенеза, диагностики и лечения болезни Иценко–Кушинга. Специализированное отделение нейроэндокринологии, созданное

в 1989 г. и возглавляемое Е.И. Маровой до 2005 г., является уникальным и единственным в России, где оказывается помощь наиболее сложным и тяжелым пациентам из всех регионов России. Под руководством Е.И. Маровой разработаны оптимальные алгоритмы диагностики и лечения таких тяжелых заболеваний нейроэндокринной системы, как болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия, синдром гиперпролактинемии, гипопитуитаризм и др. Усовершенствованы топическая и гормональная диагностика опухолей гипофиза с использованием магнитно-резонансной томографии, функциональных тестов и маркеров гипоталамо-гипофизарной системы. Создана единая система диагностики, лечения, гормонально-метаболической послеоперационной коррекции, реабилитации и мониторинга пациентов с аденомами гипофиза.

С другой стороны, важнейшим направлением исследований Е.И. Маровой является изучение патогенеза поражения костной системы при различных эндокринных заболеваниях — гиперкортицизме, гиперпролактинемии, гипопитуитаризме, тиреотоксикозе, гиперпаратиреозе. Под руководством Е.И. Маровой совершенствовались и внедрялись в клиническую практику новые методы диагностики и лечения первичного и вторичного остеопороза. Е.И. Марова и ее сотрудники участвовали во многих международных исследованиях по изучению эффективности препаратов для лечения и профилактики остеопороза.

Профессор Е.И. Марова — автор свыше 250 научных работ, в том числе монографий, методических пособий для врачей, ею подготовлены свыше 20 кандидатов медицинских наук, доктор медицинских наук. С 1976 по 1991 гг. Е.И. Марова была главным внештатным эндокринологом МЗ РСФСР и председателем Российского общества эндокринологов, а с 1992 г. — вице-президентом Российской ассоциации эндокринологов. Более 30 лет она оказывает методическую и консультативную помощь главным эндокринологам, заведующим кафедрами и курсами эндокринологии из всех регионов России, многие из них считают себя учениками Е.И. Маровой. Много лет Е.И. Марова была зам. главного редактора журнала «Проблемы эндокринологии».

С 1995 г. по 2010 гг. Евгения Ивановна Марова — член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, где она возглавляла эндокринологическую секцию.

В 1998 г. Евгения Ивановна была основным организатором и инициатором создания первого мультидисциплинарного медицинского журнала «Остеопороз и остеопатии» и его главным редактором до 2008 г. В настоящее время она остается зам. главного редактора этого издания.

Евгения Ивановна Марова продолжает работать в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, сотрудничает с журналом «Остеопороз и остеопатии», является членом Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации по остеопорозу.

Редакция журнала «Остеопороз и остеопатии», члены Российской ассоциации по остеопорозу и читатели журнала искренне поздравляют Евгению Ивановну Марову с юбилеем, желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов!



