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

# ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 25 №1 2022
2022 VOL. 25 ISS. 1

# OSTEOPOROSIS AND BONE DISEASES

## PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

https://www.osteo-endojournals.ru/

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

# Остеопороз и остеопатии

**Том 25, №1** **Январь-Март** **2022**

## МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**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 Белая Жанна Евгеньевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5440
*Зам главного редактора, ответственный секретарь*
д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru
*Зав редакцией*
Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru
*Отдел переводов*
Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д: 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография "Печатных Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 14.06.2022 г.
Подписано в печать 14.07.2022 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)

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:**
Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:**
Белая Ж.Е., д.м.н., профессор (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)
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)
Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)
Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)
Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)
Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)
Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)
Hackl Matthias (Вена, Австрия)
Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)
Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)
Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)
Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)
Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**
Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)
Древаль А.В., д.м.н., проф. (Москва)
Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)
Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)
Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)
Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)
Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)
Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)
Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)
Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

© ОО "Российская ассоциация эндокринологов", 2022

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе

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

# Osteoporosis and Bone Diseases

**Vol. 25 Issue 1 January-March 2022**

## PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**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*
Janna E. Belaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5440
*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 standarts 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** – Councill of science editors
**EASE** – European Association of Science Editors

**EDITOR-in-CHIEF**
Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**DEPUTY EDITOR-in-CHIEF**
Janna E. Belaya, 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)
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)
Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
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)

© Russian Association of Endocrinologists, 2022

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS


## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Н.О. Ховасова, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, В.И. Мороз**
*ПАДЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ХАРАКТЕРИСТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА* 4

**Е.Н. Гладкова, В.Г. Танаев, О.М. Лесняк, И.В. Забежинская, Ю.М. Илюшин, М.Ю. Колбин**
*ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГА НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ/ВЫСОКИМ РИСКОМ ПЕРЕЛОМОВ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ* 14

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

**Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, А.С. Судницына, Л.Я. Рожинская**
*ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ВИТАМИН D: СЛОЖНОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ* 23

**Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт, Е.Г. Сазонова**
*КОСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК* 29

## CLINICAL GUIDELINES

**Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Moroz V.I.**
*FALLS IN OLDER PATIENTS: CHARACTERISTICS DEPENDING ON FUNCTIONAL STATUS* 4

**Gladkova E.N., Tanaev V.G., Lesnyak O.M., Zabezhinskaya I.V., Ilyushin Y.M., Kolbin M.Y.**
*THE EFFECTIVENESS OF SCREENING TO IDENTIFY PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS/HIGH RISK OF FRACTURES IN PRIMARY HEALTH CARE* 14

## REVIEWS

**Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Sudnitsyna A.S., Rozhinskaya L.Y.**
*HYPERPARATHYROIDISM AND VITAMIN D: RELATIONSHIP DIFFICULTIES* 23

**Karlovich N.V., Mokhort T.V., Sazonova A.G.**
*BONE PATHOLOGY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE* 29

# ПАДЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ХАРАКТЕРИСТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

© Н.О. Ховасова[1,2]*, А.В. Наумов[1,2], О.Н. Ткачева[1], В.И. Мороз[1,2]

[1]Кафедра болезней старения Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[2]Лаборатория заболеваний костно-мышечной системы, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

***Обоснование.*** Падения и старческая астения (СА) — взаимосвязанные гериатрические синдромы. СА повышает риск падений, а падения — фактор прогрессирования СА. Выделение особенностей синдрома падений у пациентов с разным функциональным статусом позволит персонифицировать план профилактики падений и уменьшить прогрессирование СА.
***Цель.*** Охарактеризовать падения у лиц пожилого возраста в зависимости от гериатрического статуса (без СА, с преастенией и с СА).
***Материалы и методы.*** Включены 1002 пациента (77,5±8,2 года), госпитализированные в гериатрическое отделение. Проведен скрининг СА по шкале «Возраст не помеха». При сумме баллов 1–2 СА не диагностировалась. Таких пациентов было 321 (32%). При сумме баллов 3 и более проводилась комплексная гериатрическая оценка, после выделены еще 2 группы: с преастенией (n=199, 19,9%) и СА (n=482, 48,1%). Выяснялся факт падений в течение года, при наличии — характеризовался синдром падений. Для анализа влияния падений на функциональный статус была проведена его оценка у пациентов с СА, перенесших падения и без таковых.
***Результаты.*** С нарастанием тяжести гериатрического статуса увеличивалась распространенность падений, достигая 57% у пациентов с СА. Пациенты с СА чаще падали дома. 300 (63,7%) человек ранее отмечали эпизоды падений, у 44,7% из них сформировался страх падений. Каждое 10-е падение завершилось серьезным последствием, что стало причиной госпитализации, но частота переломов и черепно-мозговых травм в группах не различалась. Риск падений увеличивался в зависимости от гериатрического дефицита: при СА пациентов с высоким риском было в 2 раза больше в сравнении с пациентами без СА.
У пациентов с СА и падениями по сравнению с пациентами без таковых, несмотря на более молодой возраст и меньшую коморбидность, функциональный статус был хуже. Они имели достоверно более низкий балл по краткой шкале оценки питания, более высокие баллы по шкале оценки здоровья и опроснику тревоги и дольше выполняли тест «5 подъемов со стула». Многофакторный анализ показал, что снижение суммы краткой батареи тестов физического функционирования на 0,35 и шкалы PHQ-9 на 0,77, повышение баллов по опроснику SARC-F на 0,68 и времени выполнения теста «5 подъемов со стула» на 3,39 с ассоциировано с падением у пожилых людей с СА с поправкой на возраст и коморбидность.
***Заключение.*** СА — условно обратимый синдром, а факт падений зачастую предотвратим. Учет выявленных особенностей синдрома падений у пациентов со сниженным функционированием позволит индивидуализировать план профилактики падений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: падения; старческая астения; преастения; гериатрический синдром; функциональный статус.

# FALLS IN OLDER PATIENTS: CHARACTERISTICS DEPENDING ON FUNCTIONAL STATUS

© Natalia O. Khovasova[1,2]*, Anton V. Naumov, Olga N. Tkacheva[1], Victoria I. Moroz[1,2]

[1]Department of diseases of aging of The Pirogov Russian National Research Medical University
[2]Laboratory of the Musculoskeletal System Diseases, Russian Gerontology Clinical Research Center

***Background:*** Falls and frailty are associated geriatric syndromes. Knowing the features of falls in patients with different functional status will make it possible to personalize the fall prevention and reduce the progression of frailty.
***Aim:*** To characterise falls in older depending on geriatric status (robust, prefrailty and frailty).
***Materials and methods:*** Included 1002 patients (77,5±8,2) hospitalized in the geriatric department. The frailty was screened on the scale «Age Not Interference». With the score 1–2, frailty was not diagnosed. With the score 3 or more, comprehensive geriatric assessment was carried out and 2 more groups were allocated: with prefrailty (n=199, 19.9%) and with frailty (n=482, 48.1%). All patients found out the fact of falls during the year, if there was, they were characterized by falls. To analyze the effect of falls on functional status, it was evaluated in patients with frailty and falls and frailty without falls.
***Results:*** With increasing severity of geriatric status, the prevalence of falls increased, reaching 57% in patients with frailty. 63.7% previously noted falls, 44.7% formed a fear of falls. One in 10 falls resulted in a serious consequence, which caused

© Russian Association of Endocrinologists, 2022
Received: 23.11.2021. Accepted: 08.12.2021.

hospitalization. The risk of falls increased depending on geriatric deficiency: patients with frailty at high risk were 2 times greater compared to robust patients. The findings demonstrate that patients with frailty undergoing falls compared to patients without falls.
In patients with frailty and falls, compared to patients without falls, despite younger age and lower comorbidity, functional status was worse. They had a significantly lower score on the MNA, higher score on the PHQ-9 and anxiety score, and performed the chair stand longer. Multivariate analysis showed that a reduction in the sum of the SPPB by 0.35 and the PHQ-9 scale by 0.77, an increase in SARC-F by 0.68 and a time of performance of the chair stand by 3.39 seconds is associated with a fall in older people with frailty adjusted for age and comorbidity.
***Conclusion:*** Frailty is a conditionally reversible syndrome, and falls is often prevented. Considering the identified features of falls in patients with reduced functioning will allow individualizing the fall prevention plan.

KEYWORDS: falls; frailty; prefrailty; geriatric syndrome; functional status.

## ОБОСНОВАНИЕ

Падения и старческая астения (СА) — распространенные и тесно взаимосвязанные гериатрические синдромы (ГС). Падения и СА имеют общие факторы риска (пожилой возраст, нарушение баланса и походки, низкий уровень активности, изменения опорно-двигательного аппарата, мальнутриция), патофизиологические механизмы и неблагоприятные исходы. В одних ситуациях первичны падения, которые ассоциированы с переломами, снижением физической активности, функциональности и автономности, что приводит к развитию СА. В других — первична СА, ассоциированная с саркопенией, сенсорными дефицитами, снижением баланса, нарушением походки, что приводит к падениям. Таким образом, формируется порочный круг «СА-падения» [1].

СА развивается постепенно. Однако любые стрессовые ситуации, в том числе падения, могут приводить к быстрому ухудшению функционального статуса пожилого человека и внезапным изменениям состояния здоровья [2]. При падении развиваются страх падения, кинезиофобия, резко снижается физическая активность, в результате чего мобильный человек становится маломобильным или иммобилизованным и переходит в категорию зависимого [3]. С другой стороны, СА сама является фактором риска падений [4]. Вероятно, пациенты со сниженной функциональностью, отягощенным гериатрическим статусом имеют некоторые особенности падений в сравнении с так называемыми крепкими пациентами. Зная особенности синдрома падений в зависимости от функционального статуса пожилого человека, возможно разработать индивидуальный план профилактики падений, что, в свою очередь, позволит снизить скорость прогрессирования синдрома СА.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать падения у лиц пожилого возраста в зависимости от гериатрического статуса (без СА, с преастенией и с СА).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проводилось на базе Российского геронтологического научно-клинического центра города Москвы

*Время исследования.* Июнь 2019 — февраль 2021 г.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

Пациенты (n=1002) старше 60 лет, проходившие стационарное лечение в гериатрическом отделении по общетерапевтическому профилю.

*Критерии включения:* возраст 60 лет и старше, согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* возраст менее 60 лет, онкологические заболевания, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Сплошной.

### Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование.

Всем пациентам был проведен скрининг синдрома СА по шкале «Возраст не помеха» [5, 6]. Если пациент набирал по данной шкале в сумме 1–2 балла, он расценивался как пациент без СА. Таких пациентов оказалось 321 (32%), они составили группу 1. При сумме баллов 3 и более проводилась комплексная гериатрическая оценка (КГО), которая выполнялась согласно методике, описанной в клинических рекомендациях «Старческая астения» [5, 6]. Результаты КГО позволили выделить еще 2 группы пациентов: группа 2 — с преастенией (n=199, 19,9%) и группа 3 — с СА (n=482, 48,1%).

### Материалы и методы

Для оценки функционального статуса, диагностики ГС у всех пациентов проводилась КГО с использованием стандартизованных шкал и по методике, описанной в клинических рекомендациях «Старческая астения» [5, 6]. У всех пациентов выяснялся факт падений в течение последнего года, а при его наличии характеризовался синдром падений (количество, обстоятельства, риск, исходы). Для демонстрации влияния синдрома падений на функциональный статус была проведена его оценка у пациентов с СА, перенесших падения и без таковых. Для оценки коморбидного статуса у всех пациентов был рассчитан индекс коморбидности Чарльсон [7].

### Статистический анализ

Статистическая обработка велась в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные данные

представлены как M±SD, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; при сильном отклонении от нормальности данные представлены одновременно как M±SD и Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентили. Качественные переменные представлены как частоты и проценты. Для межгрупповых сравнений количественных признаков использовали дисперсионный анализ (при необходимости — с попарными сравнениями критерием Тьюки), а при сильных нарушениях его предположений — непараметрический критерий Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса (при необходимости — с попарными сравнениями критерием Данна) и двусторонний точный тест Фишера. Межгрупповые сравнения качественных признаков проводили с помощью критерия хи-квадрат или, при нарушении его предположений, точного критерия Фишера (при необходимости — с попарными сравнениями с поправкой Хольма). При проведении многофакторного анализа использовали общую линейную модель (General Linear Model) с анализом всех факторов. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен независимым Этическим комитетом ОСП Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол заседания No 25 от 17.06.2019).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовые характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Данные таблицы 1 демонстрируют, что среди пациентов преобладали женщины. Пациенты с СА были старше, чем пациенты как с преастенией, так и без СА (p<0,001). Около 40% пациентов проживали одиноко. У пациентов с СА в сравнении с двумя другими группами отмечена более выраженная коморбидная отягощенность, оцененная с помощью индекса Чарльсон. Каждый второй пациент с СА имел инвалидность. И это оказалось достоверно чаще в сравнении с пациентами из других групп (p<0,001).

Проведение КГО позволило диагностировать ряд ГС (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют, что наиболее распространенными ГС во всех трех группах оказались хронический болевой синдром, нарушения равновесия, дефицит витамина D, полипрагмазия, снижение зрения. При этом необходимо отметить, что при нарастании функциональных дефицитов (от нормы до СА) чаще диагностированы такие ГС, как падения, когнитивные нарушения (в целом, а также умеренные когнитивные нарушения и деменция по отдельности), сенсорные дефициты по зрению и слуху, хронический болевой синдром, саркопения, нарушение равновесия и походки, нарушение сна, депрессия, констипационный синдром и полипрагмазия. Также увеличивалось и количество ГС (табл. 2).

При сравнении распространенности ГС между группами 1 и 2 достоверная разница была получена для падений (p=0,036), нарушений слуха (p=0,003), саркопении (p<0,001) и нарушений равновесия (p<0,001). Это свидетельствует, что у всех пожилых пациентов даже при сохраненном функциональном статусе, еще без СА, необходимо проводить скрининг данных ГС и обеспечивать мероприятия, которые позволят снизить вероятность развития этих ГС в будущем. При сравнении распространенности ГС между группами 2 и 3 достоверные различия были получены для падений (p=0,002), когнитивных нарушений в целом (p<0,001), саркопении (p<0,001), нарушений походки (p<0,001), депрессии (p<0,001) и полипрагмазии (p=0,002). Это свидетельствует, что на этапе преастении необходимо превентивно проводить профилактику этих ГС для снижения риска перехода пациентов в группу СА.

**Таблица 1.** Характеристика участников исследования (n=1002)

| | 1-я группа (без СА) (n=321) | 2-я группа (преастения) (n=199) | 3-я группа (СА) (n=482) | p для тренда |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы (M ± SD) | 72,9±7,5 | 75,5±7,5 | 77,6±8,3 | **<0,001** |
| Мужской пол, n (%) | 58 (18,1) | 36 (18,1) | 107 (22,2) | 0,266 |
| Женский пол, n (%) | 263 (89,1) | 163 (89,1) | 375 (77,8) | 0,266 |
| Инвалидность, n (%) | 122 (38) | 91 (45,7) | 267 (55,4) | <0,001 |
| Одинокое проживание, n (%) | 119 (37,1) | 87 (43,7) | 175 (40,5) | 0,177 |
| Работает в настоящее время, n (%) | 29 (9) | 10 (5) | 22 (4,6) | 0,027 |
| Индекс Чарльсон (баллы), M±SD<br>Me (25%; 75%) | 5,4±1,7<br>5 (4; 7) | 5,9±1,6<br>6 (5; 7) | 6,1±1,9<br>6 (5; 7) | **<0,001** |

**Таблица 2.** Структура и распространенность гериатрических синдромов

| | 1-я группа (без СА) (n=321) | 2-я группа (преастения) (n=199) | 3-я группа (СА) (n=482) | p для тренда |
|---|---|---|---|---|
| Падения | 108 (34) | 86 (43) | 277 (57) | **<0,001** |
| Когнитивные нарушения, n/N (%) | 89/319 (27,9) | 75/194 (38,7) | 274/474 (57,8) | **<0,001** |
| УКН, n (%) | 75 (23,5) | 56 (28,9) | 163 (34,4) | **<0,001** |
| Деменция, n (%) | 14 (4,4) | 19 (9,8) | 111 (23,4) | **<0,001** |
| Недостаточность питания, n/N (%) | 13/279 (4,7) | 6/180 (3,3) | 19/417 (4,6) | 0,758 |
| Полипрагмазия, n (%) | 140 (43,6) | 88 (44,2) | 283 (58,7) | **<0,001** |
| Нарушения зрения, n (%) | 146 (45,5) | 87 (43,7) | 254 (52,7) | **0,041** |
| Нарушения слуха, n (%) | 98 (30,6) | 81 (40,7) | 204 (42,4) | **<0,001** |
| Саркопения, n (%) | 41 (12,8) | 63 (31,7) | 311 (64,5) | **<0,001** |
| Хронический болевой синдром, n (%) | 238 (74,1) | 163 (81,9) | 406 (84,2) | **0,002** |
| Нарушения равновесия, n (%) | 140 (43,6) | 159 (79,9) | 413 (85,7) | **<0,001** |
| Нарушения походки, n (%) | 41 (12,8) | 31 (15,6) | 196 (40,7) | **<0,001** |
| Дефицит витамина D, n (%) | 43 (93,5) | 21 (91,3) | 68 (87,2) | 0,567 |
| Остеопороз, n (%) | 102 (31,8) | 70 (35,2) | 193 (40) | 0,054 |
| Ортостатическая гипотония, n (%) | 46 (14,3) | 24 (12,1) | 70 (14,5) | 0,684 |
| Недержание мочи, n (%) | 130 (40,5) | 83 (41,7) | 198 (41,1) | 0,963 |
| Констипационный синдром, n (%) | 84 (26,3) | 68 (34,2) | 208 (43,2) | **<0,001** |
| Нарушения сна, n (%) | 127 (39,9) | 93 (47,9) | 268 (56,4) | **<0,001** |
| Депрессия, n (%) | 41 (12,8) | 26 (13,1) | 128 (26,6) | **<0,001** |
| Тревога, n (%) | 59 (19,7) | 42 (23,6) | 114 (27,3) | 0,063 |
| Количество гериатрических синдромов, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 5,1±2,8<br>5 (3; 7) | 5,8±3,0<br>6 (3; 8) | 6,4±2,9<br>6 (4; 9) | **<0,001** |

**Примечания:** УКН — умеренные когнитивные нарушения.

**Таблица 3.** Характеристика падений

| | 1-я группа (без СА) (n=321) | 2-я группа (преастения) (n=199) | 3-я группа (СА) (n=482) | p для тренда |
|---|---|---|---|---|
| Число пациентов с падениями, n (%) | 108 (34) | 86 (43) | 277 (57) | **<0,001** |
| Шкала Морсе, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 21,7±12,9<br>15 (15; 25) | 26,3±15,2<br>15 (15; 40) | 41,2±19,4<br>40 (25; 50) | **<0,001** |
| Высокий риск падений по шкале Морсе, n (%) | 5 (1,6) | 13 (6,5) | 117 (24,3) | **<0,001** |
| Шкала самооценки риска падений (баллы), M±SD<br>Me (25%; 75%) | 2,9±2,5<br>3 (1; 4) | 4,7±3,2<br>4 (2; 7) | 7,3±3,1<br>7.5 (5; 10) | **<0,001** |
| Высокий риск по шкале самооценки риска падений, n (%) | 113 (35,2) | 118 (59,3) | 422 (87,6) | **<0,001** |
| Количество падений за последний год, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 2,1±1,6<br>2 (1; 2) | 2,2±1,7<br>2 (1; 3) | 2,3±1,8<br>2 (1; 3) | 0,956 |
| 2 и более падений за последний год, n (%) | 72 (66,7) | 57 (66,3) | 171 (61,7) | 0,571 |
| Падение на улице, n (%) | 50 (46,3) | 22 (26,2) | 85 (30,7) | **0,001** |
| Падение дома, n (%) | 36 (33,3) | 44 (52,4) | 141 (50,9) | **0,001** |
| Падение и дома, и на улице, n (%) | 22 (20,4) | 18 (21,4) | 51 (18,4) | **0,001** |
| Частота тяжелых последствий падений, n (%) | 11 (10,2) | 14 (16,3) | 30 (10,8) | 0,334 |
| Черепно-мозговая травма, n (%) | 1 (0,9) | 1 (1,2) | 2 (0,7) | 0,813 |
| Переломы, n (%) | 10 (9,3) | 13 (15,2) | 28 (10,1) | 0,357 |

Одним из ГС, для которого показано достоверное увеличение его частоты при ухудшении функционального статуса, является синдром падений. Характеристика синдрома падений в зависимости от ГС представлена в табл. 3.

Данные табл. 3 показывают, что с нарастанием тяжести ГС, прогрессированием СА увеличивается распространенность синдрома падений, достигая 57% у пациентов с СА. При попарном сравнении групп 1–2 и 2–3 были получены достоверные отличия в распространенности синдрома падений (p=0,036 и p=0,002 соответственно). Более половины пациентов во всех трех группах имели 2 и более падений в течение года. Пациенты с СА достоверно чаще падали дома, а пациенты без СА — на улице. 300 (63,7%) человек ранее отмечали эпизоды падений, у 44,7% из них сформировался страх падений, однако медицинские работники эти факты констатировали в единичных случаях, столь же редко проводилась и профилактика повторных падений.

Тяжелые последствия падений (переломы или черепно-мозговая травма) встречались от 10,2 до 16,3%. При этом частота переломов и черепно-мозговых травм в группах не различалась.

Важно отметить, что при оценке риска падений по двум наиболее распространенным шкалам (шкала Морсе и шкала самооценки риска падений) риск падений увеличивался в зависимости от нарастания гериатрического дефицита. При СА количество пациентов с высоким риском падений оказалось более чем в 2 раза больше в сравнении с пациентами без СА.

Далее для демонстрации влияния синдрома падений на ГС было проведено сравнение функционального статуса у пациентов, имеющих СА, перенесших падения и без таковых (табл. 4).

Полученные данные демонстрируют, что у пациентов с СА, перенесших падения, по сравнению с пациентами без таковых, несмотря на более молодой возраст и меньшую коморбидность, функциональный статус был хуже. Об этом свидетельствуют большее снижение повседневной инструментальной активности, более высокий балл по опроснику SARC-F и время выполнения теста «5 подъемов со стула», более низкий суммарный балл за тандемные тесты. Это указывает на снижение мышечной силы в ногах, тогда как мышечная сила в руках у мужчин с СА и падениями была в среднем ниже референсных значений, но достоверно не отличалась от мужчин только с СА. Женщины обеих групп демонстрируют в среднем сохраненную силу в руках. Это определяет необходимость оценки не столько мышечной силы рук, сколько мышечной силы ног у пациентов

**Таблица 4.** Характеристика гериатрического статуса у пациентов с СА с/без падений

| Характеристика | СА + падения (n=277) | СА без падений (n=205) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы (M±SD) | 76,8±8,0 | 78,7±8,6 | **0,011** |
| Мужской пол, n (%) | 51 (18,4) | 56 (27,3) | **0,020** |
| Женский пол, n (%) | 226 (81,6) | 149 (72,7) | |
| Индекс Чарльсон, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 5,9±1,9<br>6 (5; 7) | 6,3±1,8<br>6 (5; 7) | **0,040** |
| Шкала «Возраст не помеха», баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 3,5±1,5<br>3 (2; 4) | 3,0±1,5<br>3 (2; 4) | **0,002** |
| Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 88,9±13,6<br>95 (85; 100) | 87,1±15,8<br>90 (80; 100) | 0,182 |
| Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 6,6±1,9<br>8 (6; 8) | 6,1±2,0<br>7 (5; 8) | **0,008** |
| Опросник SARC-F, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 5,1±2,0<br>5 (3; 6) | 3,7±2,1<br>4 (2; 5) | **<0,001** |
| Кистевая динамометрия, кг, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 22,8±8,4<br>22 (17; 27) | 24,1±7,8<br>26 (17,75; 29.5) | 0,408 |
| муж.<br>жен. | 19,3±6,9<br>17,75 (14; 22,5) | 19,3±6,9<br>19 (14,2; 23) | 0,176 |
| Тест «5 подъемов со стула», с, M±SD, Me (25%; 75%) | 35,6±21,4<br>23,9 (15,2; 60) | 29,7±19,4<br>19 (15; 60) | 0,002 |
| Скорость ходьбы, м/с, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 0,44±0,25<br>0,45 (0,31; 0,57) | 0,47±0,22<br>0,50 (0,39; 0,61) | 0,132 |
| Тест «Встань и иди», с, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 16,1±12,1<br>14 (9,63; 20) | 15,9±9,9<br>14 (10,16; 19) | 0,865 |
| Тандемные тесты, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 1,3±1,3<br>1 (0; 2) | 1,6±1,3<br>1 (0; 3) | 0,040 |
| Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 3,9±2,3<br>4 (2; 6) | 4,5±2,2<br>5 (3; 7) | 0,004 |
| Краткая шкала оценки питания, MNA, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 17,8±5,1<br>15,5 (13; 23) | 18,8±5,6<br>19 (14; 23,5) | 0,047 |
| Шкала PHQ-9, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 5,1±5,3<br>3 (1; 8) | 3,6±4,7<br>2 (0; 5) | <0,001 |
| Опросник тревоги, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 1,8±1,8<br>1 (0; 3) | 1,2±1,5<br>0,5 (0; 2) | <0,001 |
| Шкала MMSE, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 25,5±4,5<br>27 (24; 29) | 25,6±4,4<br>27 (24; 29) | 0,756 |
| Тест рисования часов, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 6,9±2,7<br>8 (5; 9) | 6,8±2,9<br>8 (5; 9) | 0,625 |
| Индекс выраженности бессонницы ISI, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 8,9±6,1<br>8 (4; 13) | 8,3±5,2<br>8 (4; 12) | 0,235 |
| Шкала Морсе, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 48,2±19,6<br>50 (35; 65) | 31,7±14,7<br>25 (20; 40) | <0,001 |
| Высокий риск падений по шкале Морсе, n (%) | 100<br>(36,1) | 17<br>(8,3) | <0,001 |
| Шкала самооценки риска падений, баллы, M±SD<br>Me (25%; 75%) | 8,4±2,6<br>9 (6; 10) | 5,7±3,0<br>5 (3; 8) | <0,001 |
| Высокий риск по шкале самооценки риска падений, n (%) | 269<br>(97,1) | 153<br>(74,6) | <0,001 |

с СА и падениями. Скорость ходьбы у пациентов обеих групп была значительно снижена, но при сравнении между собой достоверных различий выявлено не было. Пациенты с СА имели достоверно более низкий балл по краткой шкале оценки питания и более высокий балл по шкале оценки здоровья (PHQ-9) и опроснику тревоги. Таким образом, пациенты с СА и синдромом падений имеют по ряду параметров более худший ГС, чем пациенты с СА без падений.

Далее был проведен многофакторный анализ с использованием общей линейной модели с анализом всех факторов (табл. 5). Многофакторный анализ показал, что именно падения, а не возраст и наличие коморбидных заболеваний, ассоциированы со снижением функционального статуса. Даже при одинаковом возрасте и значении индекса Чарльсон у пациентов с падениями балл краткой батареи тестов физического функционирования на 0,35 был ниже, чем у пациентов без падений; сумма баллов шкалы PHQ-9 — ниже на 0,77; сумма по опроснику SARC-F — выше на 0,68 и время выполнения теста «5 подъемов со стула» — выше на 3,39 с.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

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

### Сопоставление с другими публикациями

СА — гериатрический синдром, характеризующийся возраст- ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [8–10]. Эпидемиология СА, по данным многочисленных исследований, очень вариабельна. Один из систематических обзоров, включивший 21 исследование с участием 61 500 человек в возрасте 65 лет и старше, показал распространенность СА от 4 до 59,1% [11]. Ряд исследований указывает на достаточно высокую распространенность

**Таблица 5.** Ассоциации между падениями и результатами функциональных тестов и шкал у пациентов с СА (многофакторный анализ)

| Фактор | Коэффициент общей линейной модели b | 95% ДИ для коэффициента b | p |
|---|---|---|---|
| **КБТФФ** | | | |
| возраст | -0,04 | -0,07..-0,01 | **0,004** |
| индекс Чарльсон | -0,05 | -0,18..0,08 | 0,428 |
| падения | -0,35 | -0,14..-0,55 | **0,0008** |
| **Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона** | | | |
| возраст | -0,09 | -0,11..-0,06 | **0,000** |
| индекс Чарльсон | -0,17 | -0,28..-0,07 | **0,0008** |
| падения | -0,13 | -0,29..0,03 | 0,109 |
| **Опросник SARC-F** | | | |
| возраст | -0,00 | -0,03..0,03 | 0,9330 |
| индекс Чарльсон | -0,17 | 0,05..0,29 | 0,0054 |
| падения | 0,68 | 0,50..0,87 | **0,0000** |
| **Краткая шкала оценки питания MNA** | | | |
| возраст | -0,02 | -0,09..0,06 | 0,668 |
| индекс Чарльсон | 0,29 | -0,07..0,64 | 0,114 |
| падения | -0,48 | -1,00..0,04 | 0,068 |
| **Шкала PHQ-9** | | | |
| возраст | -0,04 | -0,10..0,03 | 0,266 |
| индекс Чарльсон | 0,19 | -0,10..0,48 | 0,202 |
| падения | -0,77 | -1,23..-0,32 | **0,0009** |
| **Тест «5 подъемов со стула»** | | | |
| возраст | 0,24 | -0,02..-0,50 | 0,07 |
| индекс Чарльсон | 1,07 | -0,10..2,24 | 0,07 |
| падения | 3,39 | 1,53..5,24 | **0,0004** |

**Примечания:** КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования; ДИ — доверительный интервал.

СА — 35,1, 47,2% в двух исследованиях соответственно [12, 13]. Данные по оценке СА в Европе также очень разные: низкий уровень отмечен в Швейцарии (5,8%) и Швеции (8,6%), а высокий уровень — в Италии (23%) и Испании (27,3%). Показатели распространенности преастении оказались более сопоставимы между странами: 46,5% в Швейцарии, 45,3% в Швеции, 43,6% в Италии и 50,9% в Испании [14]. В нашем исследовании распространенность СА была также на высоком уровне и составила 48,1%. Ограничения нашего исследования заключались в выборке пациентов, госпитализированных в гериатрическое отделение. Однако эпидемиологических данных по распространенности СА в нашей стране пока нет. Субанализ первого эпидемиологического исследования «ЭВКАЛИПТ», включившего 4308 пациентов 65 лет и старше, демонстрирует распространенность СА у пациентов без падений на уровне 59,9%, с падениями — 69,1% [15]. Систематический обзор показал, что распространенность СА среди госпитализированных пожилых людей составила 41,4% [16]. Такая вариабельность распространенности СА обусловлена различными критериями постановки синдрома СА, инструментами диагностики и разнообразной популяцией пациентов, включенных в исследования.

СА характеризуется снижением функциональных способностей во всех системах организма и способности противостоять хроническому или острому стрессу [17, 18]. СА оказывает значимое негативное влияние на повседневную деятельность и качество жизни людей. СА может вызвать ряд неблагоприятных последствий для здоровья, в том числе падения, госпитализации, и увеличить бремя ухода за такими пациентами [18, 19]. P. Bartosch и соавт. показали, что у женщин в возрасте 75 лет падения случались почти в 4 раза чаще при наличии СА по сравнению с женщинами без СА (32,6% по сравнению с 8,9%; p<0,001) [20]. Наше исследование также продемонстрировало, что пациенты с СА падают чаще (57%) по сравнению с пациентами с преастенией или без СА (43 и 34% соответственно, p<0,001). Полученные данные были ожидаемы, так как пациенты с СА оказались старше, с более отягощенным коморбидным фоном и чаще имели такие ГС, как когнитивные нарушения, сенсорные дефициты по зрению и слуху, хронический болевой синдром, нарушение равновесия и походки, нарушение сна, депрессия, полипрагмазия. Все перечисленные гериатрические синдромы в той или иной мере повышают риск падений [21–26]. Имелись различия в том, где случались падения у пожилых людей. Пациенты с СА достоверно чаще падали дома, а пациенты без СА — на улице. Это подтверждает необходимость тщательной оценки безопасности быта и окружающей обстановки, в которой проживают пациенты с СА. При выявлении опасных элементов окружающей среды необходимо дать рекомендации по их устранению. K. Balzer по результатам проведенного исследования делает вывод о том, что модификация быта эффективна для профилактики падений именно у хрупких пожилых людей [27].

Необходимо отметить, что каждое десятое падение у пациентов с СА завершилось переломом. Однако мы не получили разницы в частоте переломов у пациентов с СА в сравнении с пациентами с преастенией и без СА. Тогда как ряд исследований демонстрирует увеличение частоты переломов у пациентов с СА [28–30].

Ряд авторов демонстрируют, что пожилые люди с СА, у которых случились падения, становятся еще более уязвимыми [31, 32]. Полученные нами данные подтверждают это. Так, у пациентов с СА была показана более высокая распространенность многих ГС и большее количество ГС у одного пациента. При этом показатели ряда шкал и тестов (шкала повседневной инструментальной активности Лоутона, опросник SARC-F, тандемные тесты, тест «5 подъемов со стула», краткая шкала оценки питания, шкала оценки здоровья PHQ-9, опросник тревоги), оцениваемых при КГО, имели достоверное отличие у пациентов с СА и падениями в сравнении с пациентами только со СА. В связи с чем был проведен многофакторный анализ, показавший, что снижение общей суммы краткой батареи тестов физического функционирования на 0,35 и шкалы PHQ-9 на 0,77, а также повышение баллов по опроснику SARC-F на 0,68 и времени выполнения теста «5 подъемов со стула» на 3,39 с ассоциировано с падением у пожилых людей с СА. Эту информацию можно использовать в клинической практике для выделения среди пациентов с СА группы лиц с максимальным риском падений, что позволит наиболее персонифицировать мультидисциплинарную программу ведения пациентов с СА. А это, в свою очередь, позволит предотвратить падения, а значит, лучше и длительнее сохранить функциональный статус пожилого пациента и его автономность. Позитивная роль мультидисциплинарных вмешательств в отношении снижения частоты и риска падений была продемонстрирована в систематическом обзоре [33].

### Клиническая значимость результатов

Полученные данные демонстрируют, что у пациентов с преастенией чаще встречаются синдром падений, саркопения, нарушения равновесия и слуха, что требует проведения скрининга этих ГС у всех пожилых людей вне зависимости от наличия снижения функционального статуса. У пациентов с СА по сравнению с пациентами с преастенией чаще выявлялись синдром падений, когнитивные нарушения, саркопения, нарушения походки, депрессия и полипрагмазии. Это свидетельствует о том, что у пациентов с диагностированной преастенией необходимо превентивно проводить профилактику этих ГС для сохранения функционального статуса и снижения риска перехода пациентов из группы преастении в группу СА.

Важно отметить, что при оценке мышечной силы необходимо обращать внимание не только на показатели кистевой динамометрии, которые могут иметь нормальные или слегка сниженные значения, но и на результаты теста «5 подъемов со стула», которые имеют достоверные отличия у пациентов с СА. При проведении КГО у пациентов с СА особое внимание должно уделяться оценке краткой батареи тестов физического функционирования, шкалы PHQ-9, опросника SARC-F и тесту «5 подъемов со стула», так как изменение их показателей в худшую сторону ассоциировано с падениями у этой категории пожилых людей. Эти показатели можно использовать как инструмент для прогнозирования падений у пациентов с СА.

### Ограничения исследования

Исследование проводилось только на пациентах, госпитализированных в стационар, что не позволяет охарактеризовать пациентов этой же возрастной группы, но наблюдающихся амбулаторно. Пациенты, включенные в исследование, имели высокую коморбидность и большое число ГС вне зависимости от синдрома СА.

### Направления дальнейших исследований

Считаем целесообразным дальнейшее проведение исследований по изучению синдрома падений в зависимости от функционального статуса пожилых пациентов, наблюдающихся в амбулаторных условиях и проживающих в учреждениях социального обслуживания, что позволит более полно охарактеризовать синдром падений и его зависимость от функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СА и падениями — это особо драматичная по своему прогнозу категория в гериатрической практике. Полученные данные демонстрируют, что при проведении КГО у пациентов с СА особое внимание должно уделяться оценке краткой батареи тестов физического функционирования, шкалы PHQ-9, опросника SARC-F и тесту «5 подъемов со стула», так как изменение их показателей в худшую сторону ассоциировано с падениями у этой категории пожилых людей. Нарастание распространенности падений с утяжелением функционального статуса и прогрессированием СА, увеличение частоты падений в домашних условиях позволяет персонифицировать план профилактики падений, в том числе с оценкой условий проживания, а также своевременно проводить мероприятия, направленные на снижение частоты падений и их тяжелых последствий, так как факт падений в большинстве случаев предотвратим, в том числе и у пациентов с СА.

## 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**. Ховасова Н.О. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Наумов А.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Ткачева О.Н. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мороз В.И. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES


1. Samper-Ternent R, Karmarkar A, Graham J, et al. Frailty as a predictor of falls in older Mexican Americans. *J Aging Health.* 2012;24(4):641-653. doi: https://doi.org/10.1177/0898264311428490
2. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(4):681-687. doi: https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x
3. Eeles EM, White SV, O'Mahony SM, et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing.* 2012;41(3):412-416. doi: https://doi.org/10.1093/ageing/afs021.
4. Cheng MH, Chang SF. Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis. J Nurs Scholarsh. 2017 Sep;49(5):529-536. doi: 10.1111/jnu.12322.
5. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины.* — 2020. — №1. — С. 11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russ J Geriatr Med.* 2020;12(1):11-46. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
6. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2 // *Российский журнал гериатрической медицины.* — 2020. — №2. — С. 115-130. [Tkacheva ON, Kotovskaya Y V., Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russ J Geriatr Med*. 2020;12(2):115-130. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
7. Вёрткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2015. — Т. 14. — №2. — С. 74-79. [Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovasc Ther Prev*. 2015;14(2):74-79. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
8. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-397. doi: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022
9. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-1492. doi: https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
10. Ma L, Chhetri JK, Chan P. Frailty in China: From Research to Practice. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(4):479-483. doi: https://doi.org/10.1007/s12603-021-1593-7
11. Alves EVC, Flesch LD, Cachioni M, et al. The double vulnerability of elderly caregivers: multimorbidity and perceived burden and their associations with frailty. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2018;21(3):301-11. doi: https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180050Alves
12. Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(4):747-752. doi: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0633
13. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(6):675-681. doi: https://doi.org/10.1093/gerona/glp012
14. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2005;2005(31):pe24. doi: https://doi.org/10.1126/sageke.2005.31.pe24
15. Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н., и др. Падения и переломы у лиц старше 65 лет и их ассоциации с гериатрическими синдромами: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // *Российский журнал гериатрической медицины*. — 2021. — Т. 14. — №2. — С. 219-229. [Vorobyeva NM, Khovasova NO, Tkacheva ON, et al. Falls and fractures in subjects over 65 years old and their associations with geriatric syndromes: Russian epidemiological study EVKALIPT. *Russ J Geriatr Med*. 2021;14(2):219-229. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-209-219

16. Gómez Jiménez E, Avendaño Céspedes A, Cortés Zamora EB, et al. Prevalencia de fragilidad en adultos mayores hospitalizados. Revisión sistemática [Frailty prevalence in hospitalized older adults. A systematic review.]. *Rev Esp Salud Publica.* 2021;95:e202110158.
17. Xue QL, Bandeen-Roche K, Tian J, et al. Progression of Physical Frailty and the Risk of All-Cause Mortality: Is There a Point of No Return? *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(4):908-915. doi: https://doi.org/10.1111/jgs.16976
18. González-Vaca J, de la Rica-Escuín M, Silva-Iglesias M, et al. Frailty in INstitutionalized older adults from ALbacete. The FINAL Study: rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas.* 2014;77(1):78-84. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.005
19. Mitchell R, Ting HP, Draper B, et al. Frailty and risk of re-hospitalisation and mortality for aged care residents following a fall injury hospitalisation. *Australas J Ageing.* 2021;40(1):e44-e53. doi: https://doi.org/10.1111/ajag.12847
20. Bartosch PS, Kristensson J, McGuigan FE, Akesson KE. Frailty and prediction of recurrent falls over 10 years in a community cohort of 75-year-old women. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(11):2241-2250. doi: https://doi.org/10.1007/s40520-019-01467-1
21. Gopinath B, McMahon CM, Burlutsky G, Mitchell P. Hearing and vision impairment and the 5-year incidence of falls in older adults. *Age Ageing.* 2016;45(3):409-414. doi: https://doi.org/10.1093/ageing/afw022
22. Almada M, Brochado P, Portela D, et al. Prevalence of Falls and Associated Factors among Community-Dwelling Older Adults: A Cross-Sectional Study. *J Frailty Aging.* 2021;10(1):10-16. doi: https://doi.org/10.14283/jfa.2020.44
23. Jehu DA, Davis JC, Falck RS, et al. Risk factors for recurrent falls in older adults: A systematic review with meta-analysis. *Maturitas.* 2021;144:23-28. doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.021
24. Stubbs B, Binnekade T, Eggermont L, et al. Pain and the risk for falls in community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(1):175-187. doi: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.241
25. Alcolea-Ruiz N, Alcolea-Ruiz S, Esteban-Paredes F, et al. Prevalencia del miedo a caer y factores asociados en personas mayores que viven en la comunidad [Prevalence of fear of falling and related factors in community-dwelling older people]. *Aten Primaria.* 2021;53(2):101962. doi: https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.11.003
26. Fhon JRS, Rodriguez MMP, Morote GAG, et al. Risk of falls i the elderly to come to day two centers. *Horiz Med.* 2014;14(3):12-18.
27. Balzer K, Bremer M, Schramm S, et al. Falls prevention for the elderly. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc01. doi: https://doi.org/10.3205/hta000099
28. Kojima G. Frailty significantly increases the risk of fractures among middle-aged and older people. *Evid Based Nurs.* 2017;20(4):119-120. doi: https://doi.org/10.1136/eb-2017-102769
29. Middleton R, Poveda JL, Orfila Pernas F, et al. Mortality, falls and fracture risk are positively associated with frailty: a SIDIAP cohort study of 890,000 patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;77(1):148-154. doi: https://doi.org/10.1093/gerona/glab102
30. Bartosch P, Malmgren L, Kristensson J, et al. In community-dwelling women frailty is associated with imminent risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2021;32(9):1735-1744. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-021-05886-7
31. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/ National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):991-1001. doi: https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
32. Eeles EM, White SV, O'Mahony SM, et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing.* 2012;41(3):412-416. doi: https://doi.org/10.1093/ageing/afs021
33. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD005465. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD005465.pub3

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

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

**Наумов Антон Вячеславович,** д.м.н., профессор [Anton V. Naumov, PhD]; ORCID 0000-0002-6253-621X; SPIN: 4763-9738; e-mail: nanton78@gmail.com
**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, PhD]; ORCID 0000-0002-4193-688X; SPIN: 6129-5809; e-mail: ton@rgnkc.ru
**Мороз Виктория Иванова**, ассистент [Victoriya I. Moroz, PhD]; ORCID 0000-0001-6040-1090; SPIN: 9739-6940; e-mail: vikulya-moroz@yandex.ru

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 23.11.2021. Одобрена к публикации: 08.12.2021.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мороз В.И. Падения у пожилых пациентов: характеристика в зависимости от функционального статуса // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 4-13. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12936

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Moroz VI. Falls in older patients: characteristics depending on functional status. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;25(1):4-13. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12936

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГА НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ/ВЫСОКИМ РИСКОМ ПЕРЕЛОМОВ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

© Е.Н. Гладкова[1,2*], В.Г. Танаев[3], О.М. Лесняк[1,2], И.В. Забежинская[3], Ю.М. Илюшин[4], М.Ю. Колбин[3]

[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
[2]СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия
[3]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №25 Невского района», Санкт-Петербург, Россия
[4]Администрация Невского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия

***Обоснование.*** Организация скрининга на остеопороз является актуальной проблемой в связи с необходимостью раннего выявления пациентов с высоким риском переломов и своевременного начала их лечения, которая недостаточно изучена в Российской Федерации.
***Цель.*** Изучение эффективности скрининга на остеопороз (высокий риск переломов) на примере популяционной когорты женщин в постменопаузе и мужчин 40 лет и старше.
***Материалы и методы.*** Исследование проводилось в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №25 Невского района» г. Санкт-Петербурга. В исследование включались все мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше (женщины — в периоде постменопаузы), обратившиеся по различным поводам на амбулаторный прием. Врач либо медицинская сестра задавали пациенту стандартные вопросы, входящие в опросник FRAX.
***Результаты.*** В 2017–2020 гг. амбулаторными врачами были обследованы 11 013 человек, что составило 31,7% общей численности прикрепленного населения в возрасте 40 лет и старше. Среди обследованных доля женщин была выше и составила 72,2% (p=0,0002). По результатам скрининга были выявлены 2416 человек с высоким риском переломов, что составило 21,9% числа обследованных. Средняя 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов у этих пациентов (19,0±7,9%) была статистически значимо выше по сравнению с остальными обследованными (7,6±3,3%), p=0,0001. 60% (1450) пациентов из группы лиц с выявленным высоким риском переломов имели показатель риска FRAX в области терапевтического вмешательства. В целом пациенты с переломами (2097) составили 86,8% группы с высоким риском переломов и 19,0% — общей группы обследованных. При использовании только калькулятора FRAX 1,3% мужчин и 17,7% женщин были идентифицированы как имеющие высокий риск переломов. При одновременном использовании FRAX и анамнестических данных о предыдущем переломе 13,3% мужчин и 25,3% женщин в обследованной популяции имели высокий риск переломов.
***Заключение.*** Используемый нами подход к проведению скрининга в условиях первичной медико-санитарной помощи позволил определить как имеющих высокий риск переломов 21,9% скринированной популяции мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше (женщины — в постменопаузе). Наиболее эффективным был скрининг с одновременным подсчетом 10-летнего риска переломов по FRAX и уточнением наличия в анамнезе перенесенных переломов. Скрининг показал лучшую эффективность у женщин по сравнению с мужчинами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; FRAX; высокий риск переломов; скрининг.

# THE EFFECTIVENESS OF SCREENING TO IDENTIFY PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS/HIGH RISK OF FRACTURES IN PRIMARY HEALTH CARE

© Elena N. Gladkova[1,2*], Vyacheslav G. Tanaev[3], Olga M. Lesnyak[1,2], Irina V. Zabezhinskaya[3], Yurii M. Ilyushin[4], Mikhail Y. Kolbin[3]

[1]North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation
[2]City Clinical Rheumatological Hospital N 25, St. Petersburg, Russian Federation
[3]City polyclinic №25 of the Nevsky district of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation
[4]Administration of the Nevsky district of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

***Background.*** The organization of screening for osteoporosis is an actual problem due to the need for early detection of patients with high risk of fractures and initiation of their treatment.
***Aim.*** The aim of our study was to study the effectiveness of screening for osteoporosis (high risk of fractures) in postmenopausal men and women 40 years and older.
***Materials and methods.*** Screening was performed by outpatient doctors for all people aged 40 years and older who applied for various reasons. The doctor asked standard questions included in the FRAX questionnaire.

© Russian Association of Endocrinologists, 2022
Received: 28.03.2022. Accepted: 19.06.2022.
BY NC ND

***Results.*** In 2017– 2020, 11,013 people were screened by outpatient doctors — 31.7% of the total attached population aged 40 years and older. According to the screening results, 21.9% people were identified with a high risk of fractures. The average 10-year probability of major osteoporotic fractures in these patients (19.0±7.9%) was statistically significantly higher compared to the rest of the screened (7.6±3.3%), p=0.0001. 60% (1,450 people) of the group of individuals with an identified high risk of fractures were patients with FRAX in the area of therapeutic intervention. Among them were patients with indications of a fracture and without a history of fractures. In the remaining 40%, the high risk was determined only on the basis of the fact of a previously suffered fracture (their FRAX index was below the intervention threshold). In general, using only the FRAX calculator, 40 men and 1410 women were identified as having a high risk of fractures, which accounted for 1.3% of the male and 17.7% of the female screened population, respectively. With the simultaneous use of FRAX and anamnestic data on a previous fracture, 13.3% of men and 25.3% of women in the screening population had a high risk of fractures.
***Conclusion.*** Screening in primary health care has allowed us to identify 21.9% of the screened population of men and women aged 40 years and older (postmenopausal women) as having a high risk of fractures. Screening with simultaneous calculation of the 10-year risk of fractures according to FRAX and clarification of the presence of a history of fractures was the most effective.

KEYWORDS: osteoporosis; FRAX; high risk of fractures; screening.

## ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз — важная медицинская и социальная проблема, поскольку это заболевание является самой частой причиной переломов у лиц старшего возраста, которые, в свою очередь, приводят к серьезным как физическим, так и психологическим последствиям, осложняют течение сопутствующей патологии, снижают качество жизни пациентов, а также ассоциируются с повышением риска смерти [1]. Остеопороз часто называют «безмолвной эпидемией» в связи с тем, что заболевание не имеет иных симптомов, кроме низкоэнергетических переломов. Это обусловливает необходимость активного целенаправленного поиска пациентов с высоким риском переломов, поскольку современная медикаментозная терапия остеопороза эффективно снижает этот риск [2, 3].

Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии, стандартом скрининга на выявление лиц с высоким риском переломов является определение минеральной плотности костной ткани (МПК) при DXA-денситометрии, которую рекомендуется проводить всем женщинам, начиная с возраста 65 лет, мужчинам — с 70 лет, а также всем людям старше 50 лет, перенесшим перелом [4]. Однако остеопорозные переломы могут происходить и при нормальной МПК, следовательно, денситометрия не может выявить все случаи остеопороза. Кроме того, в большинстве стран денситометрический скрининг считается нерентабельным [5, 6]. В России, как и во многих других странах, скрининг с помощью денситометрии ограничен в связи с отсутствием широкого доступа к этой технологии и ее высокой стоимостью.

Поскольку только измерение МПК не позволяет выявить всех пациентов с высоким риском перелома, разработаны другие инструменты для оценки риска перелома, которые используются для принятия решений относительно необходимости дальнейшего обследования пациента либо непосредственно о начале лечения. Наиболее распространенным из них является калькулятор FRAX, подсчитывающий на основании наличия у пациента клинических факторов риска переломов с/без МПК индивидуальный 10-летний риск основных остеопорозных переломов (проксимального отдела бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости, дистального отдела предплечья и тел позвонков), а также отдельно — риск перелома проксимального отдела бедренной кости. FRAX рекомендован к использованию, начиная с возраста 40 лет. Выявление у пациента величины риска, превышающей порог терапевтического вмешательства, является основанием для диагностики остеопороза и назначения лечения [7].

В двух рандомизированных исследованиях изучалась эффективность популяционного скрининга с помощью FRAX с последующим проведением денситометрии. В исследовании SCOOP, в котором проводился скрининг среди женщин 70–85 лет, через 5 лет показано статистически значимое снижение риска перелома проксимального отдела бедренной кости (2,6 против 3,5% в контрольной группе; ОР=0,72; 95% ДИ 0,59–0,89). Однако статистической значимости в отношении первичной точки (снижения риска основных остеопорозных переломов), а также всех клинических переломов и летальности не было достигнуто [8]. Во втором исследовании, ROSE, влияние скрининга у женщин 65–80 лет на риск переломов через 5 лет не было доказано [9]. На основании этих исследований был сделан вывод, что скрининг с помощью FRAX и МПК среди женщин в постменопаузе имеет небольшие преимущества или не имеет их [10].

Эффективность скрининга в более молодых группах, а также у мужчин не изучалась, что и определило цель нашего исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На популяционной когорте изучить эффективность скрининга на остеопороз (высокий риск переломов) у мужчин и женщин в постменопаузе 40 лет и старше.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №25 Невского района», Санкт-Петербург.

*Время исследования.* Ноябрь 2017–декабрь 2020 г.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучаемая популяция — население в возрасте 40 лет и старше, прикрепленное к городской поликлинике №25 Невского района г. Санкт-Петербурга. Численность прикрепленного населения составила 35 070 чел. (13 729 мужчин и 21 341 женщин). На этапе подготовки к исследованию было проведено обучение врачей поликлиники (участковых терапевтов, невролога, эндокринолога, ревматолога, травматологов) по вопросам диагностики и лечения остеопороза, включая технологию подсчета и интерпретации FRAX. Тренинг по подсчету и интерпретации FRAX также проведен среди медицинских сестер.

*Критерии включения:* в исследование включались все мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше (женщины — в периоде постменопаузы), обратившиеся по различным поводам на амбулаторный прием к участковому врачу или любому специалисту поликлиники из числа обученных.

### Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное одномоментное исследование.

### Методы

Врач либо медицинская сестра задавали пациенту, обратившемуся на прием, стандартные вопросы, входящие в опросник FRAX. Если пациент не мог ответить на вопрос, ответ считался отрицательным. Подсчет 10-летнего риска переломов проводился врачом, проводившим опрос, онлайн (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs). Полученный результат сопоставляли с разработанным для Российской Федерации порогом терапевтического вмешательства [11], имевшимся в распоряжении врачей.

Пациенты считались имеющими высокий риск переломов не только при величине 10-летнего риска перелома по FRAX выше порога терапевтического вмешательства, но и в том случае, если в анамнезе имелось указание на перенесенный во взрослом состоянии низкоэнергетический перелом. Такой подход обусловлен тем, что при наличии в анамнезе уже перенесенного остеопорозного перелома, являющегося особо сильным фактором риска будущих переломов, подсчитанная по калькулятору FRAX вероятность перелома может оказаться искусственно заниженной. Поэтому, согласно европейским клиническим рекомендациям, женщинам в постменопаузе лечение можно назначать на основании одного факта перенесенного низкоэнергетического перелома [5]. У всех пациентов перенесенные переломы мы учитывали как фактор риска будущих переломов при подсчете FRAX, а также как клиническое проявление остеопороза и самостоятельное показание к лечению (за исключением переломов костей кистей и стоп). Следует подчеркнуть, что информация о переломах основывалась на данных, полученных от самих пациентов, поэтому в ряде случаев точная локализация их была невозможна, например, при переломах голени.

Все пациенты с выявленным высоким риском перелома направлялись на прием ревматолога в центр остеопороза данной поликлиники, на базе которого сформирована когорта для дальнейшего проспективного наблюдения («Невская когорта»). Обратившимся на прием пациентам по направлению врача центра остеопороза проводились денситометрия и лабораторные исследования, по показаниям — рентгенография. Врач также осуществлял дифференциальную диагностику остеопороза с другими возможными причинами переломов и низкой МПК. Всем пациентам с установленным диагнозом остеопороза рекомендовано соответствующее лечение.

Информированное согласие пациента на участие в исследовании не было предусмотрено, поскольку скрининг проводился в рамках обычной клинической деятельности врача и соответствовал клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения [7].

### Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 8.0). Полученные данные обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Количественные признаки предварительно исследовались на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного квадратического отклонения — M±SD. Качественные признаки представлены в виде долей — процентов и абсолютных чисел. При подсчете чувствительности и специфичности FRAX мнение специалиста принято за золотой стандарт.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Анализ качественных признаков проводился при помощи таблиц сопряженности (критерий $\chi^2$) с поправкой Йейтса на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании локального Этического комитета СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Скринированная популяция

За 2017–2020 гг. врачами поликлиники скринировано 11 013 чел., что составило 31,7% всего прикрепленного населения в возрасте 40 лет и старше. В табл. 1 приведены сравнительные демографические данные скринированной группы и остального населения. Возраст их не различался (p=0,08). Вместе с тем среди скринированных оказалась более высокой доля женщин (p=0,0002).

### Группы высокого и низкого риска переломов

По результатам скрининга было выявлено 2416 чел. с высоким риском переломов, что составило 21,9% числа скринированных. Средний показатель 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов у этих пациентов (19,0±7,9%) был статистически значимо выше по сравнению с остальными скринированными, у которых определен низкий риск переломов (7,6±3,3%), p=0,0001. До проведения скрининга диагноз остеопороза был установлен только у 110 чел. из группы высокого риска (4,6%), всем им ранее было назначено лечение остеопороза.

**Таблица 1.** Демографические характеристики группы скринированных в сравнении с остальным прикрепленным населением

| | Скринированное население | Остальное прикрепленное население |
|---|---|---|
| Число, n | 11 013 | 24057 |
| Средний возраст, лет | 61,5±10,7 | 60,6±11,3 |
| Мужчины, n (%)<br>Средний возраст, лет | 3057 (27,8)<br>60,2±10,7 | 10672 (44,4)<br>59,2±10,4 |
| Женщины, n (%)<br>Средний возраст, лет | 7956 (72,2)<br>62,0±10,7 | 13385 (55,6)<br>61,7±11,8 |

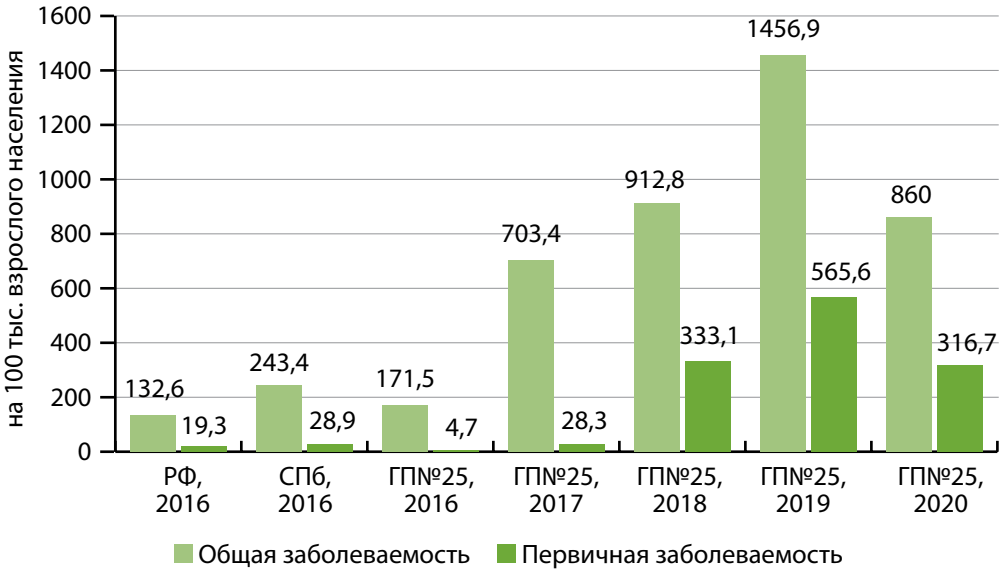


**Рис. 1.** Общая и первичная заболеваемость остеопорозом по данным скрининга в поликлинике в сравнении с данными по Российской Федерации [12] и Санкт-Петербургу [13] (на 100 000 чел.). Дата начала скрининга — 2017 год. Примечание: РФ — Российская Федерация, СПб — Санкт-Петербург, ГПН№25 — городская поликлиника № 25 Невского района г. Санкт-Петербурга.

На рис. 1 приведены общая и первичная заболеваемость остеопорозом, полученные на основании регистрации случаев в медицинской статистике в городской поликлинике №25 Невского района, в сравнении с данными по Российской Федерации и городу Санкт-Петербургу. В течение всего времени проведения скрининга отмечался рост первичной и общей заболеваемости остеопорозом до 2019 г., после чего выявляемость снизилась, что мы объясняем, с одной стороны, достижением определенного охвата скринингом населения, посещающего поликлинику, с другой — возникшей пандемией новой коронавирусной инфекции, когда врачи были загружены ведением пациентов с этой инфекцией, а пациенты по возможности старались не посещать поликлинику во избежание инфицирования.

Сравнение демографических характеристик пациентов с высоким риском переломов и людей, у которых определен низкий риск (табл. 2), показало, что лица с высоким риском переломов были в среднем на 3 года старше (p=0,0001) и среди них была более высокой доля женщин (p=0,0012).

### FRAX и переломы как факторы высокого риска

60% (1450) группы лиц с идентифицированным высоким риском переломов составили пациенты с показателем FRAX в зоне терапевтического вмешательства. Среди них были пациенты с указанием на перенесенный перелом и без переломов в анамнезе. У оставшихся 40% пациентов высокий риск был определен только на основании факта перенесенного ранее перелома (у них показатель FRAX был ниже порога вмешательства).

**Таблица 2.** Демографические характеристики пациентов с высоким риском переломов в сравнении с людьми, имеющими низкий риск

| | Пациенты с высоким риском переломов | Люди с низким риском переломов |
|---|---|---|
| Количество, n | 2416 | 8597 |
| Женщины, n (%)<br>Мужчины, n (%) | 2010 (83,2)<br>406 (16,8) | 5947 (69,2)<br>2650 (30,8) |
| Средний возраст, лет | 63,9±10,3 | 60,8±10,7 |

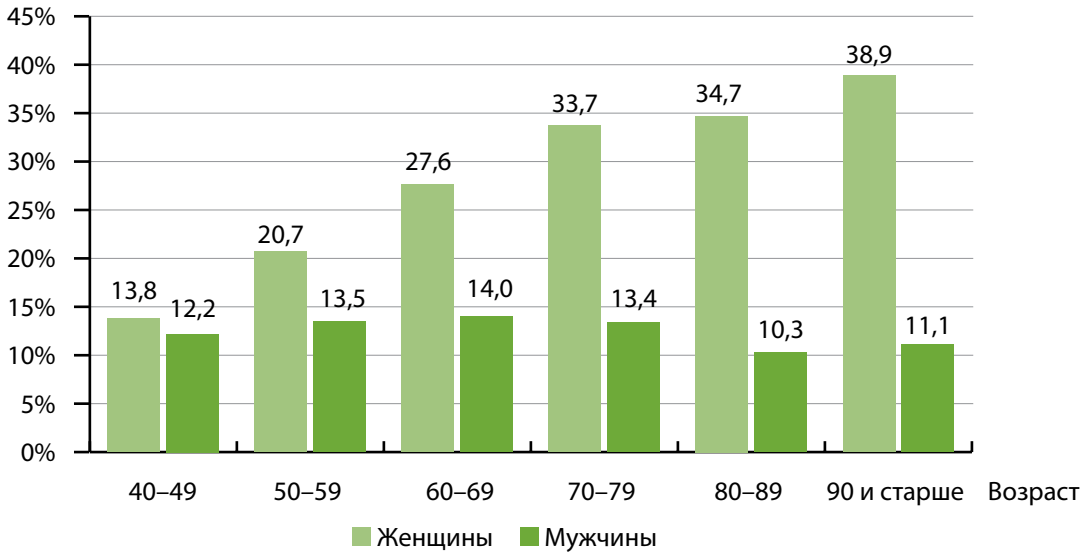


**Рис. 2.** Структура критериев высокого риска переломов в группе пациентов, выявленных при скрининге

**Таблица 3.** Структура переломов у 2097 пациентов с высоким риском

| Локализация переломов | Пациенты с переломами и низким FRAX | Пациенты с переломами и FRAX в зоне терапевтического вмешательства |
|---|---|---|
| Количество пациентов, n | 966 | 1131 |
| Дистальный отдел предплечья, n (%) | 623 (53,0) | 601 (43,6) |
| Проксимальный отдел плечевой кости, n (%) | 117 (9,9) | 145 (10,5) |
| Дистальный отдел голени, n (%) | 148 (12,6) | 183 (13,3) |
| Проксимальный отдел бедренной кости, n (%) | 21 (1,8) | 31 (2,2) |
| Тела позвонков, n (%) | 142 (12,1) | 229 (16,6) |
| Другие локализации*, n (%) | 125 (10,6) | 190 (13,8) |

**Примечание:** *Другие локализации: переломы костей таза, проксимальный отдел голени, переломы ребер, диафиз бедренной кости.

Структура критериев высокого риска переломов в группе выявленных пациентов представлена на рис. 2.

Пациенты с переломами (2097) составили 86,8% группы с высоким риском и 19,0% общей группы скринированных. В табл. 3 приведена структура перенесенных переломов у пациентов с цифрами FRAX в зоне терапевтического вмешательства (1131) и с низким FRAX (966), которая статистически значимо не различалась. Существенную долю переломов в обеих группах составляли переломы дистального отдела предплечья. Обращает на себя внимание низкая доля пациентов с переломами тел позвонков, что свидетельствует об их низкой выявляемости.

### Мужчины и женщины с высоким риском переломов

Выявляемость лиц с высоким риском переломов у мужчин и женщин различались (рис. 3). У женщин доля пациенток с высоким риском переломов в скринированной популяции закономерно нарастала с возрастом, тогда как у мужчин частота выявления лиц с высоким риском переломов с возрастом даже несколько снижалась.

**Рис. 3.** Доля лиц с высоким риском переломов в разных возрастных группах скринированных мужчин и женщин

В целом с использованием только калькулятора FRAX были идентифицированы как имеющие высокий риск переломов 40 мужчин и 1410 женщин, что составило соответственно 1,3% мужской и 17,7% женской скринированной популяции. При одновременном использовании FRAX и анамнестических данных о перенесенном переломе доля лиц с высоким риском выросла до 13,3% у мужчин и 25,3% у женщин.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление пациентов с высоким риском переломов для последующего назначения терапии остеопороза с целью снижения этого риска возможно двумя путями: стратегия поиска случаев (так называемая *case-finding strategy*) и скрининг. До последнего времени в России используется стратегия поиска случаев, основанная преимущественно на денситометрическом исследовании. В свою очередь, решение направить пациента на денситометрию во многом зависит от доступности денситометрии в регионе. Очевидна также ситуация, когда денситометрия необоснованно может проводиться людям с низким риском переломов.

Стандарты стратегии скрининга на остеопороз/высокий риск переломов не существуют, в России эта технология еще не разработана. В связи с широкой распространенностью остеопороза и длительным латентным периодом заболевания до момента перелома основным местом для проведения скрининга должна быть первичная медико-санитарная помощь, что и определило выбор для нашего исследования районной поликлиники, в которой нам удалось проскринировать 31,7% прикрепленного населения в возрасте 40 лет и старше.

Ранее проведенные исследования эффективности скрининга на высокий риск переломов с помощью калькулятора FRAX были рандомизированными клиническими, в которых пациенты случайным образом отбирались из популяции. Скрининг в них был двухступенчатым. Исследователи контактировали с группой вмешательства посредством почтовой рассылки опросника с вопросами FRAX, затем подсчитывали FRAX, и пациентам с риском выше определенного уровня предлагалось пройти денситометрическое исследование. В исследовании SCOOP результат денситометрии использовался для пересчета FRAX [8], в исследовании ROSE решение об инициации лечения принималось на основании данных денситометрии [9]. При наличии высокого риска переломов информация сообщалась врачу первичного звена, который предлагал пациенту лечение остеопороза. В исследовании SCOOP использовался порог вмешательства на основании риска перелома проксимального отдела бедренной кости, в исследовании ROSE — на основании риска основных остеопорозных переломов.

В отличие от вышеописанных исследований мы запланировали когортное исследование, максимально приближенное к условиям первичной медико-санитарной помощи, когда врач на амбулаторном приеме в поликлинике самостоятельно проводил скрининг на высокий риск переломов с целью отбора кандидатов на лечение остеопороза. Использованная в предыдущих исследованиях рассылка опросников сопровождалась низким откликом: около трети пациентов не отвечали на анкету и, соответственно, не участвовали в скрининге. Показано, что это были преимущественно люди старшего возраста с коморбидностью, одинокие, с факторами риска остеопороза, считающие свой риск перелома низким [14]. Важно, что в процессе наблюдения большинство переломов произошло именно у тех, кто не вернул опросник [9]. В нашем исследовании скрининг проводился среди обратившихся на прием к врачу, что повышало вероятность прохождения пациентом дальнейших этапов (денситометрия, консультация специалиста по остеопорозу), поскольку врач имел возможность проинформировать пациента о заболевании и объяснить ему существующие риски и преимущества от начала лечения остеопороза. Настоящая статья обсуждает результаты первой части — одномоментного исследования, направленного на выявление пациентов с высоким риском переломов.

Еще одно отличие от ранее проведенных исследований, в которых скрининг проводился только на основе подсчета FRAX [8, 9], — в нашем исследовании, помимо цифр FRAX выше порога терапевтического вмешательства, показателем высокого риска будущих переломов было указание на ранее перенесенные переломы, поскольку известно, что низкоэнергетические переломы являются особо сильными факторами риска [15–17], при этом подсчитанная по калькулятору FRAX вероятность перелома может оказаться искусственно заниженной. Ранее нами была продемонстрирована эффективность такого комплексного подхода к выявлению лиц с высоким риском переломов , когда наряду с подсчетом FRAX в качестве фактора высокого риска переломов учитывались также перенесенные ранее переломы [18].

Мы учитывали все переломы, перенесенные во взрослом состоянии, независимо от уровня травмы, поскольку доказано, что после высокоэнергетической травмы у пожилых людей риск повторных переломов такой же высокий, как и после низкоэнергетических [19]. Кроме того, предполагалось, что пациенты после получения заключения о высоком риске переломов обратятся на прием в центр остеопороза, где врач сможет более подробно охарактеризовать паттерн перенесенных переломов у каждого пациента. Единственным исключением уже на этапе скрининга были переломы мелких костей кистей и стоп, не характерные для остеопороза. Как и в других исследованиях, мы не искали целенаправленно компрессионные переломы тел позвонков, поскольку такой поиск возможен только при широком использовании рентгенологических методов исследования, а это, в свою очередь, уже не соответствовало бы таким критериям скрининга, как безопасность и простота.

По сути, наш скрининг был направлен как на первичную, так и на вторичную профилактику переломов. Следует отметить, что до последнего времени в РФ диагностика и инициация лечения у пациентов, перенесших остеопорозные переломы, сохраняются на крайне низком уровне: лечение из них получают только от 3 до 11% [20, 21]. Для примера: назначение гиполипидемической терапии после острого инфаркта миокарда, коронарного шунтирования или госпитализации по поводу ишемической болезни сердца за последние годы в РФ выросло до 69,5–85,5% [22–24]. Таким образом, скрининг в первичном звене, включающий поиск пациентов, уже перенесших переломы, должен способствовать широкой инициации терапии остеопороза с целью профилактики повторных переломов.

Вопрос о перенесенных ранее переломах входит в перечень вопросов FRAX, и при подсчете риска перелом

учитывается наряду с другими факторами риска. Однако в своем исследовании мы оперировали фактом перенесенного перелома, так же как клинической манифестацией остеопороза, являющейся самостоятельным критерием высокого риска переломов и показанием к началу лечения остеопороза, что соответствует современным рекомендациям [5, 7]. Целесообразность такого подхода подтвердили результаты скрининга — только с помощью FRAX в качестве имеющих высокий риск переломов было идентифицировано 1,3% мужчин и 17,7% женщин из группы скринированных, тогда как после добавления пациентов, перенесших переломы (но имевших низкий FRAX), эта доля увеличилась до 13,3% среди мужчин и 25,3% среди женщин. Исследование по изучению факторов риска переломов и оценке их 10-летней вероятности с использованием алгоритма FRAX в российской популяции мужчин и женщин, опубликованное И.А. Скрипниковой и соавт., также продемонстрировало, что доля лиц с высоким риском переломов в возрасте 40–69 лет составила 7%, в то время как 16,3% опрашиваемого населения имели в анамнезе переломы [25].

Тем не менее если у женщин частота выявления лиц с высоким риском остеопороза примерно соответствует распространенности этого заболевания в российской женской популяции (33,8%), то частота у мужчин существенно ниже (26,9%) [26]. Важно также, что с возрастом доля идентифицированных мужчин с высоким риском снижалась, хотя известно, что частота переломов нарастает с возрастом. Тот факт, что подавляющее большинство мужчин с высоким риском были определены таковыми только на основании перенесенного ранее перелома, свидетельствует о том, что диагностика у них произведена поздно, тогда, когда переломы уже произошли. С нашей точки зрения, причиной всего этого является использование общего порога терапевтического вмешательства для мужчин и женщин, очевидно, он слишком высок для того, чтобы выявить всех мужчин с высоким риском переломов.

Порог терапевтического вмешательства устанавливается на вероятности перелома, эквивалентной таковой у женщин с предшествующим переломом при отсутствии других факторов риска [27]. У мужчин предлагается использовать этот же порог, поскольку на примере Швеции и Португалии было показано, что соотношение «стоимость/эффективность» лечения остеопороза у мужчин в целом соответствует таковому у женщин с эквивалентным риском перелома [28, 29]. Однако в исследовании, проведенном в Швейцарии, лечение было эффективным с точки зрения затрат у мужчин, перенесших перелом, начиная с более молодого возраста (55 лет), по сравнению с женщинами (60 лет) [30]. Поскольку модель FRAX строится для каждой страны на основании эпидемиологии переломов и продолжительности жизни, следует обратить внимание на последний параметр — в России у мужчин продолжительность жизни почти на 11 лет меньше, чем у женщин [31]. Более низкий порог вмешательства по сравнению с тем, что сейчас используется для мужчин, позволит выявлять лиц с высоким риском переломов в более раннем возрасте. Это будет способствовать предупреждению переломов и, возможно, увеличению продолжительности жизни.

Денситометрия в нашем исследовании использовалась не как скрининговый метод, поскольку на денситометрию направлял не врач, подсчитывавший FRAX, а специалист по остеопорозу, что несколько сузило круг лиц, направлявшихся на это исследование. Следует отметить, что в популяционном проспективном исследовании, проведенном в Португалии, доказано, что FRAX даже без МПК лучше прогнозирует риск переломов, чем только МПК [32], поэтому отсутствие информации о МПК на момент проведения скрининга, скорее всего, мало повлияло на его результаты, но позволило сузить круг лиц, направляемых на денситометрию в условиях ограниченных ресурсов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используемый нами подход к проведению скрининга в условиях первичной медико-санитарной помощи позволил определить как имеющих высокий риск переломов 21,9% скринированной популяции мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше (женщины — в постменопаузе). 95% этих пациентов не знали о своем высоком риске, и им не проводилось лечение остеопороза. Наиболее эффективным был скрининг с одновременным подсчетом 10-летнего риска переломов по FRAX и уточнением наличия в анамнезе перенесенных переломов. Пациенты группы с высоким риском переломов были старше, и в ней присутствовали больше женщин по сравнению с популяцией, идентифицированной как имеющая низкий риск переломов. Скрининг показал лучшую эффективность у женщин по сравнению с мужчинами.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов**. Все авторы 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. Curtis EM, Harvey NC, Cooper C. *The burden of osteoporosis.* In: Harvey NC, Cooper C. editors. *Osteoporosis: a lifecourse epidemiology approach to skeletal health.* Boca Raton: CRC Press; 2018. P. 1–20.
2. Wang QY, Ding N, Dong YH, et al. Pharmacological Treatment of Osteoporosis in Elderly People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology.* 2021;67(6):639-649. doi: https://doi.org/10.1159/000514449
3. Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, et al. Importance of Time Point–Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther*. 2022;44(1):81-97. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.11.015
4. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):455-466. doi: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.004

5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5
6. Reid IR. A broader strategy for osteoporosis interventions. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):333-339. doi: https://doi.org/10.1038/s41574-020-0339-7
7. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу // *Остеопороз и остеопатии.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 4-21. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Grebennikova TA, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):4-21. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12710
8. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. Lancet. 2018 Feb 24;391(10122):741-747. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32640-5
9. Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, et al. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):567-578. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-017-4326-3
10. EUnetHTA OTCA19 Assessment Team. Screening for osteoporosis in the general population. Collaborative Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019. Report No.: OTCA19. Available from: https://www.eunethta.eu
11. Lesnyak O, Zakroyeva A, Babalyan V, et al. FRAX-based intervention thresholds in eight Eurasian countries: Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, Moldova, the Russian Federation, and Uzbekistan. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):87. doi: https://doi.org/10.1007/s11657-021-00962-1
12. Ежегодный статистический сборник «Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации в 2019 году». — М.; 2021. [Ezhegodnyi statisticheskii sbornik «Travmatizm, ortopedicheskaya zabolevaemost', organizatsiya travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu». Moscow; 2021. (In Russ.)]. Доступно по: https://cito-priorov.ru/cito/files/science/sbornik.pdf
13. Статистический сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Statisticheskii sbornik Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. (In Russ.)]. Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god
14. Rothmann MJ, Möller S, Holmberg T, et al. Non-participation in systematic screening for osteoporosis-the ROSE trial. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3389-3399. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-017-4205-y
15. Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1675-1680. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.2204
16. Center JR, Bliuc D, Nguyen T V., Eisman JA. Risk of Subsequent Fracture After Low-Trauma Fracture in Men and Women. *JAMA.* 2007;297(4):387. doi: https://doi.org/10.1001/jama.297.4.387
17. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):645-653. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.1476
18. Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Ершова О.Б., и др. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 57. — №6. — С. 626-635. [Lesnyak OM, Gladkova EN, Ershova OB, et al. The ten-year probability of fractures with the FRAX tool: which threshold for intervention to be used and how? *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):626-635 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-626-635
19. Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2020;31(6):1059-1067. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-019-05274-2
20. Евстигнеева Л.П., Кузнецова Е.В., Низамутдинова Р.М., Лаврентьев А.С. Выявляемость и лечение остеопороза у пациентов старших возрастных групп с переломом дистального отдела предплечья // *Уральский медицинский журнал.* — 2010. — Т. 7. — №72. — С. 91-96. [Evstigneeva LP, Kuznetsova EV, Nizamutdinova RM, Lavrent'ev AS. Vyyavlyaemost' i lechenie osteoporoza u patsientov starshikh vozrastnykh grupp s perelomom distal'nogo otdela predplech'ya. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2010;7(72):91-96. (In Russ.)].
21. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Добровольская О.В. Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике // *Научно-практическая ревматология.* — 2014. — Т. 52. — №3. — С. 336-341. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Dobrovolskaya OV. Treatment adherence in patients with osteoporosis in daily clinical practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):336-341. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-336-341
22. Фитилев С.Б., Шкребнева И.И., Возжаев А.В., и др. Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование) // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2017. — Т. 26. — №1. — С. 88-92. [Fitilev SB, Shkrebneva II, Vozzhaev AV, et al. Gipolipidemicheskaya terapiya u patsientov, perenesshikh infarkt miokarda (farmakoepidemiologicheskoe issledovanie). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2017;26(1):88-92. (In Russ.)].
23. Эфрос Л.А., Самородская И.В. Медикаментозное лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования за период с 2000 по 2009 годы // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* — 2013. — Т. 14. — № 5. — С. 57-67. [Efros LA, Samorodskaya IV. Medikamentoznoe lechenie bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa posle koronarnogo shuntirovaniya za period s 2000 po 2009 gody. *Byulleten' NTsSSKh im. AN. Bakuleva RAMN.* 2013;14(5):57-67. (In Russ.)].
24. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004–2010 гг. по данным регистра «Прогноз ИБС» // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2015. — Т. 11. — №2. — С. 153-158. [Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Gipolipidemicheskaya terapiya u patsientov s khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa v 2004-2010 gg. po dannym registra «Prognoz IBS». *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2015;11(2):153-158. (In Russ.)].
25. Skripnikova IA, Myagkova MA, Shalnova SA, et al. Epidemiology of risk factors and estimating 10-year probability of osteoporotic fractures in the Russian Federation. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):62. doi: https://doi.org/10.1007/s11657-022-01093-x
26. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. *Эпидемиология остеопороза и переломов* / Под ред. Л.И. Беневоленской. *Руководство по остеопорозу.* — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. С. 10-55. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. *Epidemiology of osteoporosis and fractures.* Ed. by L.I. Benevolenskaya. *Primary on Osteoporosis*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii; 2003. P. 10-55. (In Russ.)].
27. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® — assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395-1408. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-008-0712-1
28. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):6-14. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-004-1623-4
29. Marques A, Lourenço Ó, Ortsäter G, et al. Cost-Effectiveness of Intervention Thresholds for the Treatment of Osteoporosis Based on FRAX® in Portugal. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(2):131-141. doi: https://doi.org/10.1007/s00223-016-0132-8
30. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int*. 2012;23(11):2579-2589. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-011-1869-6
31. Marques A, Lucas R, Simões E, et al. Do we need bone mineral density to estimate osteoporotic fracture risk? A 10-year prospective multicentre validation study. *RMD Open*. 2017;3(2):e000509. doi: https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000509

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

***Гладкова Елена Николаевна,** к.м.н. [Elena N. Gladkova, MD]; адрес: Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30 [address: Russia, 190068, St. Petersburg, street Bolshaya Podyacheskaya, 30]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6689-6941; eLibrary SPIN: 6535-4153; e-mail: gen@krb25.ru

**Лесняк Ольга Михайловна,** д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0143-0614; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru
**Танаев Вячеслав Генрихович** [Vyacheslav G. Tanaev]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5594-8526
**Забежинская Ирина Викторовна** [Irina V. Zabezhinskaya]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0752-8188
**Илюшин Юрий Михайлович** [Yuri M. Iluysin]. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9350-6657
**Колбин Михаил Юрьевич** [Mikhail Yu. Kolbin]. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0864-2214

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 28.03.2022. Одобрена к публикации: 19.06.2022.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Гладкова Е.Н., Танаев В.Г., Лесняк О.М., Забежинская И.В., Илюшин Ю.М., Колбин М.Ю. Эффективность скрининга на выявление пациентов с остеопорозом/высоким риском переломов в условиях первичной медико-санитарной помощи // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 14-22. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12946

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Gladkova EN, Tanaev VG, Lesnyak OM, Zabezhinskaya IV, Ilyushin YM, Kolbin MY. The effectiveness of screening to identify patients with osteoporosis/high risk of fractures in primary health care. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;25(1):14-22. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12946

# ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ВИТАМИН D: СЛОЖНОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

© Л.А. Суплотова[1], В.А. Авдеева[1]*, А.С. Судницына[2], Л.Я. Рожинская[3]

[1]Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия
[2]ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпаратиреоз представляет собой клинико-лабораторный синдром, характеризующийся гиперпродукцией паратиреоидного гормона клетками околощитовидных желез и подразделяющийся в зависимости от причины его возникновения на первичный, вторичный и третичный. К настоящему моменту опубликованы лишь единичные научные труды, посвященные особенностям взаимосвязи витамина D с различными формами гиперпаратиреоза, причин для этого может быть несколько. Во-первых, это связано с тем, что истинная распространенность дефицита витамина D на фоне гиперпаратиреоза неизвестна. Во-вторых, сложности в дифференциальной диагностике гиперпаратиреоза порой влекут за собой не всегда оправданное хирургическое вмешательство с потенциально возможным развитием осложнений, что, безусловно, представляет собой сферу достаточно узкого интереса как в эндокринологии в частности, так и в медицине в целом. В-третьих, бессимптомный, часто скрытый, латентный характер многообразия полиорганных клинических проявлений гиперпаратиреоза в сочетании с низкими уровнями 25(OH)D по мере прогрессирования заболевания может приводить к существенному снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Совокупность этих доводов побудила нас обобщить все имеющиеся на сегодняшний день данные о сложностях взаимоотношений между витамином D и различными формами гиперпаратиреоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпаратиреоз; витамин D; 25(OH)D.

## HYPERPARATHYROIDISM AND VITAMIN D: RELATIONSHIP DIFFICULTIES

© Liudmila A. Suplotova[1], Valeria A. Avdeeva[1]*, Anna S. Sudnitsyna[2], Liudmila Y. Rozhinskaya[3]

[1]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
[2]GBUZ TO «Regional Clinical Hospital № 1», Tyumen, Russia
[3]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperparathyroidism is a clinical and laboratory syndrome characterized by hyperproduction of parathyroid hormone (PTH) by cells of the parathyroid glands (PTG) and is subdivided, depending on the cause of its occurrence, into primary (PHPT), secondary (SHPT) and tertiary hyperparathyroidism (THPT). To date, only a few scientific papers have been published on the features of the relationship between vitamin D and various forms of hyperparathyroidism, there may be several reasons for this. First, this is due to the fact that the true prevalence of vitamin D deficiency in hyperparathyroidism is unknown. Secondly, difficulties in the differential diagnosis of hyperparathyroidism sometimes entail not always justified surgical intervention with the potential development of complications, which, of course, is a rather narrow area of interest, both in endocrinology in particular and in medicine in general. Thirdly, the asymptomatic, often hidden, latent nature of the variety of multiple organ clinical manifestations of hyperparathyroidism, in combination with low levels of 25(OH)D, as the disease progresses, can lead to a significant decrease in the quality and life expectancy of patients. The combination of these arguments prompted us to summarize all the data available to date on the complexity of the relationship between vitamin D and various forms of hyperparathyroidism.

KEYWORDS: hyperparathyroidism; vitamin D; 25(OH)D.

### ВСТУПЛЕНИЕ

Ассоциация между активной формой витамина D (кальцитриол, $1,25(OH)_2D$) и паратиреоидным гормоном (ПТГ) представляет собой один из наиболее сложных и в то же время базовых механизмов регуляции костного гомеостаза. Процессы деминерализации и реминерализации кости находятся в непрерывном, скоординированном, динамическом равновесии с уровнем кальция в сыворотке крови, минимальные колебания которого молниеносно приводят к активации сразу двух гормонов: кальцитриола и ПТГ [1]. Активная форма витамина D образуется из 7-дигидрохолестерола в результате действия 25-гидроксилазы (CYP2R1) в печени и 1-α-гидроксилазы (CYP27B1) в клетках проксимальных почечных канальцах. Уровень $1,25(OH)_2D_3$ в крови зависит преимущественно от активности CYP27B1, который, в свою очередь, находится под стабильно жестким контролем ПТГ, как и процессы реабсорбции кальция в почечных канальцах. К базовым эффектам как кальцитриола, так

© Russian Association of Endocrinologists, 2022
Received: 31.01.2022. Accepted: 09.03.2022.
BY NC ND

и ПТГ относится усиление резорбции кости путем стимуляции остеокластов к экспрессии рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (RANK) и лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) на клеточной мембране [2]. Взаимодействие лиганд-рецепторной связи RANK/RANKL на клетке-предшественнике остеокластов вызывает ее слияние с другими моноцитарными клетками, что приводит к образованию зрелого остеокласта. Остеокласты способствует высвобождению кальция и коллагеназ для удаления коллагенового матрикса. Параллельно индукция кальцитриола под контролем ПТГ регулирует экспрессию эпителиального кальциевого канала (TRPV6 или CaT1) в энтероцитах, увеличивая кишечную абсорбцию кальция на 30–40% [3]. В целом витамин D вместе с ПТГ представляют собой «костный дуэт» эндокринной системы и играют решающую роль в поддержании гомеостаза кальция, а также адекватной минерализации костной ткани. Под лабораторно-клиническим синдромом, связанным с гиперфункцией околощитовидных желез (ОЩЖ), принято подразумевать гиперпаратиреоз. Различают первичную (ПГПТ), вторичную (ВГПТ) и третичную (ТГПТ) формы гиперпаратиреоза. При ПГПТ развивается автономная гиперпродукция ПТГ ОЩЖ (аденома, карцинома). ВГПТ возникает компенсаторно в ответ на длительно текущую гипокальциемию различного генеза и является прямым результатом патологических стимуляций избыточной продукции ПТГ (хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит витамина D, патология желудочно-кишечного тракта и другие). Термин «третичный гиперпаратиреоз» впервые был предложен Goar. St [4], который в 1963 г. опубликовал в «Медицинском журнале Новой Англии» клиническое наблюдение за пациентом с ХБП, у которого развилась функциональная автономия ОЩЖ, результатом которой стало формирование аденомы.

Сбор информации для обзора литературы проводился при помощи полнотекстовых и библиографических баз данных (eLibrary, PubMed, Embase, Cochrane library) с использованием соответствующих ключевых слов (витамин D, ПТГ, гиперпаратиреоз, первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, vitamin D, PTH, hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism), логических операторов (AND OR) и фильтров: 1) типы статей — клиническое исследование, систематический обзор, метаанализ; 2) дата публикаций — более 10 лет; 3) участники — люди. Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

## Первичный гиперпаратиреоз и витамин D

Имеется ряд фундаментальных гипотез о предполагаемой роли витамина D в патогенезе развития ПГПТ и его осложнений [5]. Одна из таких теорий предполагает, что ПТГ усиливает превращение 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$, активируя почечный фермент 1-α-гидроксилазу, при этом суммарная концентрация 25(OH)D снижается, что закономерно может привести к развитию его дефицита [6, 7]. Повышенные уровни $1,25(OH)_2D$ при ПГПТ, в свою очередь, могут подавлять дальнейшей синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени [8]. Другой взгляд на патофизиологию ПГПТ рассматривает дефицит 25(OH)D как провоцирующее событие, ведущее к гиперплазии ОЩЖ и последующим аденоматозным изменениям. Это связано со снижением экспрессии рецептора витамина D (vitamin D receptor — VDR) и кальций-чувствительного рецептора (CaSR) в гиперпластических и аденоматозных ОЩЖ, что может способствовать пролиферации клеток ОЩЖ и, следовательно, прогрессированию ПГПТ [9]. Помимо уточнения патогенетических аспектов, основным интересом целого ряда исследований являлось изучение влияние витамина D на клиническую, биохимическую и денситометрическую картину при ПГПТ. В абсолютном большинстве исследований отмечено, что пациенты с ПГПТ и дефицитом витамина D имеют более высокий уровень ПТГ, больший вес аденомы, а также более низкий уровень минеральной плотности костной ткани (МПК), особенно в кортикальных областях, где именно при гиперпаратиреозе обмен костной ткани высок и, соответственно, повышен риск переломов [10–19] в сравнении пациентами, имеющими оптимальный уровень 25(OH)D. Основной целью работы C. Battista et al. [20] являлось исследование взаимосвязи между дефицитом 25(OH)D и ПГПТ, а также выявление закономерности между статусом витамина D и генетическим фоном. В исследование включены 88 пациентов с ПГПТ (средний уровень кальция 11,2 мг/дл, ПТГ 247 пг/мл, 25(OH)D 12,3 нг/мл) и их условно здоровые родственники (1-й линии родства) без ПГПТ. Помимо оценки уровня 25(OH)D и витамин D-связывающего белка (DBP), исследователи генотипировали два самых распространенных полиморфизма DBP (rs7041 и rs4588), которые могли бы повлиять на сродство к метаболитам витамина D. Авторы пришли к выводу, что низкие уровни 25(OH)D регистрировались чаще при ПГПТ по сравнению с контролем. К тому же было показано, что генетический полиморфизм существенно не влияет на низкие уровни 25(OH)D, наблюдаемые при ПГПТ. Различия между ПГПТ и контрольными группами сохранялись после корректировки на сезон, пол и креатинин сыворотки крови. Исследование G. Viccia et al. [21] посвящено оценке взаимосвязи между 25(OH)D в сыворотке крови и клиническим фенотипом. В исследование включены 215 итальянских женщин европеоидной расы со спорадическим ПГПТ, не принимавших добавки витамина D. Средний уровень 25(OH)D находился в диапазоне дефицита (16 нг/мл), при этом только 7% обследованных имели достаточный уровень витамина D (≥30 нг/мл). При многофакторном регрессионном анализе уровень 25(OH)D в сыворотке значимо коррелировал с возрастом (r=-0,18; p=0,005), ИМТ (r=-0,23; p=0,049), ПТГ (r=-0,01; p=0,023), костной формой щелочной фосфатазы (r=-0,01; p=0,023) и скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,09; p=0,001), но не с МПК. Уровень 25(OH)D в сыворотке был выше у пациентов с нефролитиазом, чем у пациентов без него (18,5±8,8 vs 15,6±8,0 нг/мл; p=0,029), тогда как между пациентами с переломом и без не было обнаружено статистически значимых различий (16,8±9,3 vs 16,0±7,7; p=0,663). Основываясь на этих данных, авторы пришли к выводу, что низкий уровень витамина D связан с более тяжелым течением ПГПТ лабораторно (ПТГ и костная форма щелочной фосфатазы), но не клинически (нефролитиаз и переломы). Эти результаты в целом подтверждают

результаты аналогичного исследования, проведенного M. Walker et al [22]. При этом учитывая, что степень дефицита витамина D тесно сопряжена с тяжестью ПГПТ, пациенты с низким уровнем 25(OH)D имеют более высокий риск развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии и синдрома «голодных костей» [23], а также повышенный уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Стоит отметить, что самостоятельно ПГПТ также отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему, а анализ взаимосвязи подобного влияния привлекает пристальное внимание многих зарубежных и отечественных исследователей [25–30]. Наряду с классическими рисками кардиоваскулярной патологии рассматриваются и другие патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ, которые реализуются путем воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки и систему ангиотензина II, способствуя развитию атеросклероза, гиперфункции и гипертрофии миокарда левого желудочка, а также прогрессированию сердечной недостаточности с развитием внезапной сердечной смерти [29, 30]. Не менее актуальны и вопросы ведения пациентов на до- и послеоперационном этапе. В исследовании R. Randle et al. [31] 1015 (54%) пациентов с нормальным уровнем витамина D и 872 (46%) пациента с дефицитом витамина D подверглись паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ. Дефицит витамина D был связан с более высоким предоперационным уровнем ПТГ (медиана (Me) 90 vs 77 пг/мл, p<0,001) и кальция (Me 10,5 vs 10,4 мг/дл, p <0,001) по сравнению с адекватным уровнем витамином D. Похожие результаты получены в работе G. Carvalho [32], в которой среди 1347 пациентов предоперационный уровень общего кальция и дефицит витамина D были значимыми факторами риска послеоперационной гипокальциемии. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что предоперационная коррекция дефицита витамина D может улучшить уровень кальция после оперативного лечения и, соответственно, снизить вероятность развития ассоциированных с гипокальциемией осложнений [33]. Однако некоторые исследователи с осторожностью рекомендуют применение витамина D при ПГПТ из-за опасности гиперкальциемии и гиперкальциурии [34–36]. Тем не менее эти предостережения основаны на ранних, отдельно взятых выводах и единичных мнениях экспертов, а не на хорошо спланированных крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях [35, 37]. Систематический обзор и метаанализ 11 статей, опубликованных в PubMed, Cochrane library и Embase, показал, что в зависимости от времени вмешательства лечение витамином D значительно снижало уровень ПТГ и щелочной фосфатазы, не вызывая при этом лабораторных осложнений, связанных с избытком кальция [38]. Также в недавнем отчете L. Rolighed et al. [39] установлено, что предоперационная доза витамина D уменьшила резорбцию костей и улучшила МПК перед оперативным вмешательством по поводу ПГПТ. В метаанализе 10 исследований, включавших 340 пациентов с ПГПТ с различными исходными уровнями 25(OH)D в сыворотке, в диапазоне доз от 800 МЕ в день до 50 000 МЕ 2 раза в неделю, не было значительного ухудшения гиперкальциемии после приема витамина D [40]. Сопутствующий уровень ПТГ в сыворотке снизился в среднем на 33% (p=0,003) [40]. Важность поддержания нормальной концентрации 25(OH)D в сыворотке связана с патофизиологическими процессами, ведущими к гиперпродукции ПТГ при ПГПТ. Недостаточность витамина D может стимулировать дальнейший синтез и секрецию ПТГ и привести к дальнейшему увеличению ПТГ [40–43]. Важной представляется проблема безопасности использования добавок витамина D при ПГПТ. В метаанализе H. Loh et al. и A. Song et al. обнаружили, что даже в диапазоне высоких концентраций 25(OH)D экскреция кальция в сыворотке и моче остается стабильной [44, 45]. В настоящее время нет единого мнения о том, как именно и, главное, какими дозами следует управлять дефицитом витамина D при ПГПТ [45], поэтому вопрос о схемах терапии колекальциферолом до сих пор остается открытым. Тем не менее, несмотря на неопределенность в отношении оптимального значения [46], кажется разумным, основываясь на доказательствах, рекомендовать уровни витамина D более 30 нг/мл и при ПГПТ.

### Вторичный гиперпаратиреоз и витамин D

Зачастую в зарубежной литературе этиологические причины ВГПТ условно подразделяют на два подвида: уремический (подчеркивая значимость развития данной патологии у пациентов с ХБП) и неуремический. Под уремическим ВГПТ подразумеваются минеральные и костные нарушения, развивающиеся на фоне ХБП, которые влекут за собой целый каскад осложнений и представляют собой сферу отдельных интересов и исследований [47, 48]. К подгруппе неуремических причин относятся прежде всего дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, а также синдром мальабсорбции при патологии желудочно-кишечного тракта. Ведущим фактором в патогенезе данного подвида ВГПТ является длительный, тяжелый дефицит витамина D и кальцитриола, снижение активности кальцийчувствительных (CaSR) и витамин-D-чувствительных (VDR) рецепторов в ОЩЖ, а также резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ, фактору роста фибробластов 23 (FGF-23) и др. [49]. Снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и, соответственно, создает условия для развития устойчивой гипокальциемии. В ответ на это закономерно увеличивается функциональная активность ОЩЖ, которые пытаются нормализовать уровень кальция в сыворотке крови, активно мобилизуя его из скелета [50]. Ускоренный метаболизм костной ткани с преобладанием костной резорбции в первую очередь связан с потерей костной массы в кортикальном слое кости, при этом трабекулярная его часть остается относительно интактной. Несмотря на многочисленные метаанализы, включая крупные рандомизированные клинические испытания, одно из центральных противоречий в исследованиях, посвященных витамину D, базируется на определении его диагностических уровней [51]. Во-первых, это связано с отсутствием стандартизированных лабораторных исследований для определения 25(OH)D, что исключает возможность объединения имеющих исследовательских данных и, следовательно, не позволяет уточнить статус витамина D в региональном и мировом масштабе [52, 53]. Во-вторых, использование многообразия различных

метаболитов и биомаркеров, применяемых для диагностики дефицита или недостаточности витамина D, также вызывает путаницу. Учитывая жесткость контроля концентрации кальция в плазме с помощью кальциотропных гормонов, регулирующих его абсорбцию и выведение, а также взаимодействие ПТГ, 1,25(OH)$_2$D и FGF-23, логично сосредоточить внимание на одном из таких факторов в качестве потенциального биомаркера. Согласно физиологической парадигме, дефицит витамина D приводит к повышенной секреции ПТГ для поддержания гомеостаза кальция, что происходит за счет увеличения метаболизма костной ткани. Однако порог (точка перегиба, точка отсечения или точка разрыва), при котором ПТГ явно повышается, когда уровни 25(OH) физиологически низки, остается нерешенным [54]. Сразу несколько исследований продемонстрировало, что сывороточный ПТГ обратно пропорционален 25(OH)D [55, 56]. Более чем в 70 исследованиях сообщается о колебаниях уровней 25(OH)D от 10 до 50 нг/мл, которые приводят к снижению уровня ПТГ [57]. Большинство показывает, что концентрации ПТГ в сыворотке начинают снижаться, когда уровни 25(OH)D повышаются до 15–20 нг/мл и максимально подавляются при 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л) [58–60]. Так, например, J. Olmos et al. [61] предположили, что пороговое значение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, равное 75 нмоль/л (30 нг/мл), необходимо для предотвращения ВГПТ и потери МПК в бедренной кости. Эти данные противоречат результатам M. Shen et al. [62], где уровни ПТГ достигают стабильного плато при показателе 25(OH)D, равном 42,86 нмоль/л (17,144 нг/мл). Это позволило авторам сделать вывод, что оптимальный порог 25(OH)D для здоровья костей составляет от 40 до 50 нмоль/л (от 16 до 20 нг/мл), и именно это значение является порогом клинического принятия решения. В другом исследовании Q. Zhang et al. [63] сообщили, что наиболее оптимальные уровни 25(OH)D находятся в диапазоне от 30 до 50 нмоль/л (12–20 нг/мл) на основе уровней ПТГ, которые имеют тенденцию к резкому увеличению при достижении указанных уровней 25(OH)D. Полученные данные согласуются и с исследованием A. AlQuaiz et al. [64], где при помощи ROC-анализа установлено пороговое значение 25(OH)D для здоровья костной ткани, которое составляет 30,0 нмоль/л (12 нг/мл). Однако, принимая во внимание, что сама концентрация 25(OH)D не подвержена влиянию жесткой физиологической регуляции, в последние годы достаточно активно обсуждается вклад других потенциальных маркеров, связанных с метаболизмом 25(OH)D. При этом установить их истинную роль в определении порогового уровня 25(OH)D не представляется возможным из-за отсутствия достаточной доказательной базы их применения клинической в практике.

### Третичный гиперпаратиреоз и витамин D

Поиск научных статей, в которых описывался патогенез развития ТГПТ у пациентов с дефицитом витамина D, в базах данных eLibrary, Pubmed, Embase, Cochrane library положительных результатов не дал [65].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, многие аспекты, связанные с дефицитом 25(OH)D при гиперпаратиреозе, остаются не до конца изученными, и в настоящий момент отсутствуют единые, четкие рекомендации относительно заместительной терапии витамином D у таких пациентов, поэтому для определения оптимальных «пороговых» уровней 25O(H)D и адекватных схем лечения у пациентов с гиперфункцией ОЩЖ необходимо более детальное изучение данной темы с параллельным проведением крупных клинических испытаний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Источники финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00243, https://rscf.ru/project/19-15-00243/

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — №2. — С. 20-25. [Zakharova IN, Yablochkova SV, Dmitrieva YuA. Well-known and Indeterminate Effects of Vitamin D. *Current Pediatrics*. 2013;12(2):20-25. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.616
2. Duque EJ, Elias RM, Moysés RMA. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):189. doi: https://doi.org/10.3390/toxins12030189
3. Vélayoudom-Céphise F-L, Wémeau J-L. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(2):153-162. doi: https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.022
4. Goar St. Case records of Massachusetts general hospital. *N Engl J Med.* 1963;268:943-953
5. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55(1):3-5. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1
6. Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(1):17-27. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02278.x
7. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Physiol*. 1999;277(2):F157-F175. doi: https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157
8. Clements MR, Davies M, Fraser DR, et al. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci*. 1987;73(6):659-664. doi: https://doi.org/10.1042/cs0730659
9. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):403-411. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1480403
10. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):506-513. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x
11. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(6):511-515. doi: https://doi.org/10.1007/BF03344140

12. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, et al. Effect of Vitamin D Nutrition on Parathyroid Adenoma Weight: Pathogenetic and Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1054-1058. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6440
13. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and not 1,25-dihydroxyvitamin D is associated with parathyroid adenoma secretion in primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):237-244. doi: https://doi.org/10.1530/eje.1.02197
14. Raef H, Ingemansson S, Sobhi S, et al. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on the other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(9):807-812. doi: https://doi.org/10.1007/BF03346273
15. Özbey N, Erbil Y, Ademoğlu E, et al. Correlations between Vitamin D Status and Biochemical/Clinical and Pathological Parameters in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30(3):321-326. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-005-0239-y
16. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1999;107(6):561-567. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00294-6
17. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(5):707-715. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03109.x
18. Inoue Y, Kaji H, Hisa I, et al. Vitamin D Status Affects Osteopenia in Postmenopausal Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2008;55(1):57-65. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.K07-102
19. Nordenström E, Westerdahl J, Lindergård B, et al. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002;26(12):1463-1467. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-002-6433-2
20. Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine*. 2017;55(1):266-272. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-016-0974-x
21. Viccica G, Cetani F, Vignali E, et al. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2017;55(1):256-265. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-016-0931-8
22. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3443-3451. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2015-2022
23. Souberbielle J-C, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):165-169. doi: https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.04.008
24. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, et al. Cardiac Structure and Diastolic Function in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2172-2179. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2009-2072
25. Торосян М.Р., Киселева Т.П., Чжен Т.Р. Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе // *Доктор.Ру*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 51-55. [Torosyan MR, Kiseleva TP, Chzhen TR. Kliniko-metabolicheskie narusheniya pri pervichnom giperparatireoze. *Doktor.Ru*. 2020;19(2):51-55. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-2-51-55
26. Каронова Т.Л., Погосян К.А., Яневская Л.Г., и др. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез // *Артериальная гипертензия*. — 2021. — Т. 27. — №1. — С. 64-72. [Karonova TL, Pogosian KA, Yanevskaya LG, et al. Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease. *Arterial Hypertension*. 2021;27(1):64-72. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72
27. Добрева Е.А., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра // *Профилактическая медицина*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 26–35. [Dobreva EA, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Cardiovascular disorders in patients with primary hyperparathyroidism according to registry data. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(6):26-35. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17116/profmed20202306226
28. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 19-29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):19-29. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/ket10213
29. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin–angiotensin–aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens*. 2015;29(9):515-521. doi: https://doi.org/10.1038/jhh.2014.125
30. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):49. doi: https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49
31. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, et al. Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? *J Surg Res*. 2016;204(1):94-100. doi: https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.022
32. Carvalho GB de, Giraldo LR, Lira RB, et al. Preoperative vitamin D deficiency is a risk factor for postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy: retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(3):241-247. doi: https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0336140319
33. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):1-9. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-17-0416
34. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, et al. Cardiac Structure and Diastolic Function in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2172-2179. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2009-2072
35. Zahrani AA, Levin MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet*. 1997;349:1233-1238.
36. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):189-193. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-08-0901
37. Jithpratuck W, Garrett LH, Peiris AN. Treating vitamin D insufficiency in primary hyperparathyroidism: a cautionary tale. *Tenn Med*. 2011;104:47-49.
38. Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1667-1677. doi: https://doi.org/10.1007/s40618-020-01473-5
39. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D Treatment in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1072-1080. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978
40. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):797-803. doi: https://doi.org/10.1111/cen.12398
41. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704
42. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):455-457. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.328
43. Chandran M, Hoeck HC, Wong HC, et al. Vitamin d status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in southeast asian adults with low bone density. *Endocr Pract*. 2011;17(2):226-234. doi: https://doi.org/10.4158/EP10202.OR
44. Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1667-1677. doi: https://doi.org/10.1007/s40618-020-01473-5
45. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2019;44(2):221-231. doi: https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02584-6
46. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55(1):3-5. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1

47. Егшатян Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // *Остеопороз и остеопатии.* — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 63-68. [Egshatyan LV, Mokrisheva NG, Rozhinskaya LY. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):63-68. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/osteo2017263-68
48. Мокрышева Н.Г., Егшатян Л.В. *Минерально-костный обмен при хронической болезни почек.* — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2020. — 424 с. [Mokrysheva NG, Egshatyan LV. Mineral'no-kostnyi obmen pri khronicheskoi bolezni pochek. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2020. 424 p. (In Russ.)].
49. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза // *Ожирение и метаболизм.* — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 48-53. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):48-53. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/omet2017348-53
50. McDermott M. *Endocrine Secrets*. 4-е издание, исправ. и дополн., пер. с анг. М.: Издательский дом БИНОМ; 2017. 584 с. [McDermott M. *Endocrine Secrets.* 4-e izdanie. Moscow: Izdatel'skii dom BINOM; 2017. 584 p. (In Russ.)].
51. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-479. doi: https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31
52. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:117-121. doi: https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.002
53. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 Routine 25-Hydroxyvitamin D Assays: Influence of Vitamin D Binding Protein Concentration. *Clin Chem*. 2012;58(3):543-548. doi: https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.176545
54. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375:1817-1820. doi: https://doi.org/10.1056/nejmp1608005
55. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et al. Effect of Vitamin D Intake on Seasonal Variations in Parathyroid Hormone Secretion in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 1989;321(26):1777-1783. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM198912283212602
56. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Vitamin D Status and Parathyroid Function in Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(4):644-650. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-67-4-644
57. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E436-E446. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2010-1886
58. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, et al. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):602-609. doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.602
59. Ginde AA, Wolfe P, Camargo CA, Schwartz RS. Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:42-48. doi: https://doi.org/10.3275/7742
60. Monk RD, Bushinsky DA. Making Sense of the Latest Advice on Vitamin D Therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):994-998. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2011030251
61. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):105-113. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-015-3219-6
62. Shen M, Li Z, Lv D, et al. Seasonal variation and correlation analysis of vitamin D and parathyroid hormone in Hangzhou, Southeast China. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7370-7377. doi: https://doi.org/10.1111/jcmm.15330
63. Zhang Q, Shi L, Peng N, et al. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and its association with bone mineral density and serum parathyroid hormone levels during winter in urban males from Guiyang, Southwest China. *Br J Nutr*. 2016;115(6):960-966. doi: https://doi.org/10.1017/S0007114515005383
64. AlQuaiz AM, Mujammami M, Kazi A, et al. Vitamin D cutoff point in relation to parathyroid hormone: a population based study in Riyadh city, Saudi Arabia. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):22. doi: https://doi.org/10.1007/s11657-019-0565-6
65. Берсенев Г.А., Ильичева Е.А., Булгатов Д.А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза // *Acta biomedica scientifica.* — 2019. — Т. 4. — №5. — С. 104-115. [Bersenev GA, Ilyicheva EA, Bulgatov DA. Disputable Issues of Etiology and Pathogenesis of Tertiary Hyperparathyroidism. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(5):104-115. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.5.17


**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**


***Авдеева Валерия Александровна,** к.м.н. [**Valeria A. Avdeeva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: 0000-0002-8642-9435; eLibrary SPIN: 3215-0880; e-mail: dr.avdeeva@yahoo.com

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0001-9253-8075; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru
**Судницына Анна Сергеевна** [Anna S. Sudnitsyna, MD]; ORCID: 0000-0002-1932-1686; eLibrary SPIN: 2347-6680; e-mail: dr.sudnitsyna@mail.ru
**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0001-7041-0732; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com


**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 31.01.2022. Одобрена к публикации: 09.03.2022.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Судницына А.С., Рожинская Л.Я. Гиперпаратиреоз и витамин D: сложности взаимоотношений // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 23-28. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12944

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Suplotova LA, Avdeeva VA, Sudnitsyna AS, Rozhinskaya LY. Hyperparathyroidism and Vitamin D: Relationship Difficulties. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;25(1):23-28. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12944

# КОСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

© Н.В. Карлович[1]*, Т.В. Мохорт[1], Е.Г. Сазонова[2]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь
[2]Государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», Минск, Беларусь

В статье представлены современные данные о минерально-костных нарушениях у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Отражены особенности поражения костей у данной категории лиц, которые включают нарушение секреции паратиреоидного гормона и фосфорно-кальциевого метаболизма, специфическую остеопатию и внескелетную кальцификацию, указано на взаимосвязь костной патологии и сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждается роль диагностических инструментов (опросник FRAX, костная остеоденситометрия, биохимические параметры и новые биологические маркеры), определены подходы к интерпретации результатов исследований. Описаны как общепопуляционные, так и специфические факторы риска снижения прочности кости и возникновения остеопоротических переломов при хронической болезни почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек; вторичный гиперпаратиреоз; маркеры костного метаболизма; остеопороз; костная денситометрия.

## BONE PATHOLOGY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

© Natalia V. Karlovich[1]*, Tatiana V. Mokhort[1], Alena G. Sazonova[2]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
[2]Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

The article presents current data on mineral and bone disorders in patients with various stages of chronic kidney disease. The key points of bone lesions pathology are reflected, which include impaired secretion of parathyroid hormone and phosphorus-calcium metabolism, specific osteopathy and extraskeletal calcification, the relationship between bone pathology and cardiovascular complications is indicated. The role of diagnostic tools (FRAX questionnaire, bone densitometry, biochemical parameters and new biological markers) is discussed, approaches to the interpretation of research results are defined. Both general population and specific risk factors for bone strength decrease and occurrence of osteoporotic fractures pathology in chronic kidney disease are described.

KEYWORDS: chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism; markers of bone metabolism; osteoporosis; bone densitometry.

Хронической болезнью почек (ХБП) страдают около 10% населения мира. Распространенность ХБП возрастает из-за роста заболеваемости сахарным диабетом, который является ведущей причиной ХБП, а также в связи со старением населения [1, 2]. Остеопатия — одно из основных осложнений ХБП, и исторически считалось, что вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и нарушения фосфорно-кальциевого обмена являются основными причинами почечной остеодистрофии (ПОД). Общепринятое определение ПОД подразумевает нарушение костной морфологии у пациентов с ХБП, которое установлено с помощью гистоморфометрии биоптата кости [3–5]. В соответствии с классификацией TMV результаты гистоморфометрии оценивают по трем категориям: T (turnover) — обмен: низкий, нормальный, высокий; M (mineralization) — нормальная, нарушенная; V (volume) — низкий, нормальный, высокий. На практике различают 4 основные формы ПОД, две из которых относятся к ПОД с высоким метаболизмом кости: фиброзный остеит и смешанная остеодистрофия и две — к ПОД с низким метаболизмом кости. Также выделяют форму ПОД, называемую «незначительный гиперпаратиреоз» [6–9].

Классическим проявлением ВГПТ является ПОД с высоким метаболизмом кости. К развитию ПОД с низким обменом кости предрасполагают наличие сахарного диабета, пожилой возраст, гипопаратиреоз и развитие резистентности костной ткани к эффектам паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперкальциемия как следствие употребления высоких доз кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов или неадекватного лечения кальцитриолом, гипофосфатемия, использование перитонеального диализа [10]. Распространенность ПОД с высоким и низким обменом кости вариабельна и зависит от используемых подходов к лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена и ВГПТ. Все формы ПОД могут приводить к потере массы кости и развитию остеопенического синдрома [11, 12].

© Russian Association of Endocrinologists, 2022
Received: 28.01.2022. Accepted: 11.03.2022.
BY NC ND

В настоящее время остеопатия у пациентов с ХБП рассматривается в контексте минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП). Термин МКН-ХБП был впервые предложен в 2006 г. S. Moe et al., данное понятие появилось в результате эволюции представлений о патофизиологии костной патологии у пациентов с ХБП [3].

МКН-ХБП — системное нарушение минерального и костного обмена, вызванное ХБП, проявляющееся одним или комбинацией следующих факторов:

- нарушения метаболизма кальция, фосфора, ПТГ или витамина D;
- нарушения метаболизма, минерализации, объема, линейного роста или прочности костей;
- кальциноз сосудов или других мягких тканей [4].

Традиционно считается, что ключевым фактором, определяющим состояние костной ткани у пациентов с ХБП, а также другие компоненты МКН-ХБП, является ПТГ. ВГПТ — это одно из наиболее распространенных осложнений ХБП, а влияние ПТГ на кость довольно хорошо изучено, в первую очередь на примере первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Установлено, что гиперпаратиреоз приводит к нарушению как количественных, так и качественных показателей кости. На рис. 1 представлены данные по соотношению кортикальной и трабекулярной костной ткани в различных регионах скелета, используемых для оценки минеральной плотности костной ткани (МПК).

Известно, что под влиянием высокого уровня ПТГ потеря массы кости максимальна в областях скелета, где превалирует кортикальная ткань (трубчатые кости конечностей, кости черепа, тазовые кости), в то время как трабекулярная кость остается относительно сохранной (позвоночник) [13, 14]. Поэтому при гиперпаратиреозе предлагается, помимо поясничного отдела позвоночника (ПОП) и проксимального отдела бедра (ПОБ), шейки бедра (ШБ), исследовать МПК дистальной части лучевой кости (ЛК) [9].

Костная патология при ПГПТ и ВГПТ имеет ряд ключевых отличий. Во-первых, при ПГПТ остеопатия развивается вследствие преимущественного действия ПТГ, в некоторых случаях — в сочетании с влиянием возраста, иногда других факторов. При ВГПТ на фоне ХБП поражение костей является многофакторным процессом, включающим, помимо воздействия ПТГ, влияние ряда других компонентов, определяющих развитие МКН-ХБП [15]. Это подтверждается наблюдениями, свидетельствующими, что частота переломов шейки бедра у пациентов с ХБП, скорректированная по возрасту, за последние десятилетия увеличилась, несмотря на то, что большое внимание уделяется лечению ВГПТ с использованием кальцитриола, кальцимиметиков и фосфат-связывающих препаратов [16, 17].

Установлена обратная взаимосвязь между кальцификацией артерий и кальцификацией кости (плотностью или площадью) при ХБП [4, 5, 18], что указывает на системно нарушенный метаболизм в уремической среде. Сосуществование васкулярных факторов риска и костных нарушений представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП, что определяет чрезвычайную актуальность изучения остеопенического синдрома в данной популяции [19]. Снижение костной массы у пациентов с ХБП является относительно малоизученной проблемой. В последние 20 лет интерес к данной проблеме возрос, причем область изучения в основном ограничивается пациентами с хронической почечно-заместительной терапией и пациентами после трансплантации почки.

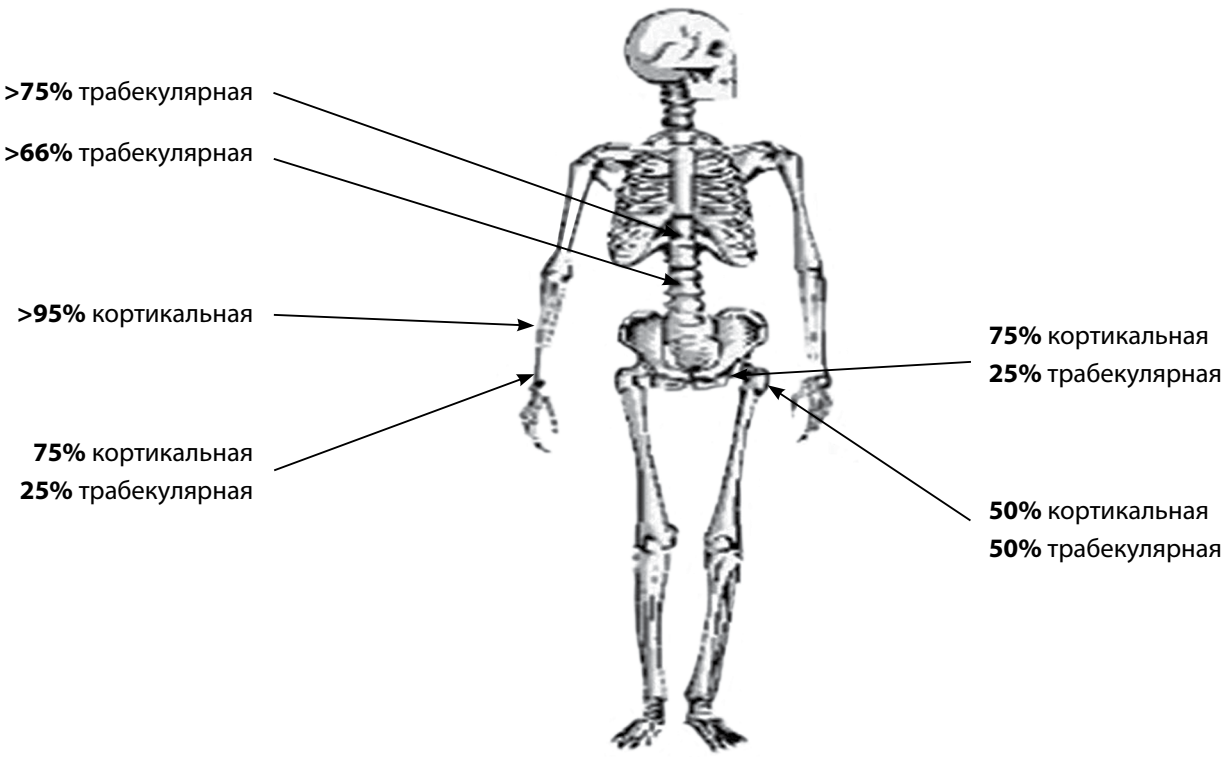


**Рис. 1.** Соотношение кортикальной и трабекулярной костной ткани в различных регионах скелета, используемых для оценки МПК [13].

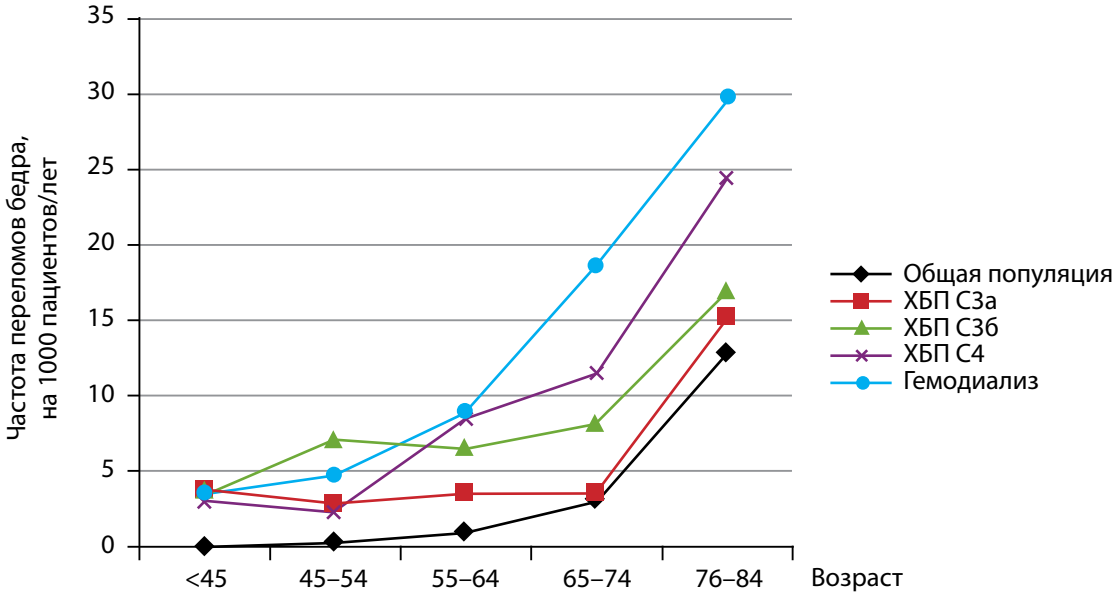


**Рис. 2.** Частота переломов бедра в зависимости от возраста в общей популяции и у пациентов с различными стадиями ХБП [26].

## ПЕРЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Переломы являются распространенной патологией при ХБП, и их частота увеличивается по мере прогрессирования заболевания и увеличения возраста (рис. 2) [4]. Наибольшую актуальность проблема приобретает для диализных пациентов. Доказано, что частота встречаемости низкой массы кости и переломов у диализных пациентов в 3–4 раза выше по сравнению с общей популяцией [20]. Частота вертебральных переломов у пациентов с уремией во всех возрастных группах выше по сравнению с общей популяцией, максимальная — в возрастной группе старше 50 лет (в 3 раза чаще). Перелом бедра у диализных пациентов ассоциирован с 2–3-кратным увеличением смертности по сравнению с пациентами с аналогичными переломами без ХБП [4, 21, 22]. Смертность в течение 1-го года после перелома бедра у диализных пациентов составляет 55–64%, что в 2,7 раза выше смертности у диализных пациентов без переломов [23–26].

С увеличением возраста пациентов и стадии ХБП происходит закономерное увеличение частоты переломов (см. рис. 2). Максимальные различия при сравнении подгрупп лиц аналогичного возраста с различными стадиями ХБП и в общей популяции установлены у лиц с терминальной стадией ХБП старше 65 лет. Влияние факторов риска, связанных с ХБП, дополнительно подтверждается увеличением риска переломов у детей с ХБП в 2–3 раза [27]. Вместе с тем прогрессирующий рост заболеваемости ХБП и переломов костей с возрастом позволяет предположить влияние на состояние кости факторов, связанных со старением. Средний возраст пациентов, впервые начинающих диализ, с течением времени постепенно увеличивается, что определяет наличие у многих пациентов общепопуляционных факторов риска перелома (учтенные в модели FRAX) еще до развития почечной недостаточности [28]. Эти факторы риска не зависят от наличия или отсутствия ХБП, но могут усугубляться ХБП.

## ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ ПРОЧНОСТИ КОСТИ И ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ХБП

Выделяют специфические для ХБП факторы риска поражения костной ткани и общепопуляционные факторы риска остеопороза и переломов (учтенные в модели FRAX) [28].

Среди специфических для ХБП факторов риска рассматривают ВГПТ, дефицит витамина D, ограничения питания, хронический ацидоз. Основным и наиболее изученным из них является избыток ПТГ, который, как указывалось выше, приводит к снижению прочности костей в первую очередь в кортикальной ткани.

Влияние повышенного уровня ПТГ на снижение МПК у диализных пациентов впервые исследовано и опубликовано L. Yong-man et al. (1995) [29]. В дальнейшем роль ПТГ в развитии остеопенического синдрома у этой категории пациентов подтверждена P. Lacativa et al. (2005) [30]. В работе M. Miller et al. (1998) на основании исследования влияния ВГПТ на кости у нефрэктомированных крыс сделан вывод, что ВГПТ легкой степени вызывает потерю губчатой и эндокортикальной кости, при умеренном ВГПТ наблюдается тенденция к поддержанию на должном уровне обоих типов костной ткани, в то время как уровень ПТГ>500 пг/мл приводит к потере кортикальной костной ткани, но к прибавке губчатой кости [31]. Приведенные экспериментальные данные были подтверждены в работе P. Lacativa et al. (2005): при исследовании МПК по программе «total body» и в различных отделах скелета у 42 диализных пациентов с тяжелым ВГПТ было показано, что наиболее низкая МПК регистрируется в нижних конечностях и других участках скелета, где доминирует кортикальная костная ткань [30]. D. Zayour et al. (2004) оценили уровни ПТГ, МПК поясничного отдела позвоночника, шеек бедренных костей и костей предплечья у 28 диализных пациентов, разделенных на подгруппы в зависимости от уровня ПТГ. Частота встречаемости сниженной МПК во всех исследуемых отделах скелета оказалась минимальной в подгруппе лиц с уровнем ПТГ 150–300 пг/мл [22]. Несмотря на накапливающиеся данные по вопросу

остеопатии и ВГПТ на фоне ХБП, в настоящее время не существует убедительного ответа на вопрос, какой уровень ПТГ у пациентов с ХБП определяет оптимальное состояние костной ткани [1, 32].

***Дефицит витамина D*** широко распространен у пациентов с ХБП, что обусловлено различными факторами:

- нарушением процесса его превращения в активную форму вследствие снижения активности 1-альфа-гидроксилазы;
- особенностями образа жизни и питания данных пациентов, сопровождающимися снижением поступления витамина D с пищей и недостаточной инсоляцией [33].

Доказано, что гиповитаминоз D приводит к нарушению минерализации костной ткани, а также может быть причиной саркопении, что предрасполагает к падениям [34–36].

***Ограничения питания*** рекомендуются пациентам начиная со стадии 3 ХБП и в первую очередь касаются ограничений поступления белка. С усугублением почечной недостаточности добавляются другие ограничения питания — по фосфатам, калию и др., что противоречит принципам питания для поддержания нормальной массы кости. Многие пациенты страдают хроническими заболеваниями печени (вирусный гепатит), а также имеют кардиоваскулярную патологию как самостоятельное заболевание или как осложнение ХБП и длительной заместительной почечной терапии, что сопровождается развитием гипопротеинемии и гипоальбуминемии, которые являются важными факторами риска развития остеопороза, что было подтверждено в исследовании P. Lacativa et al. (2005) [30].

**Хронический ацидоз,** который является частым спутником ХБП, в особенности терминальной стадии, также увеличивает риск потери массы кости [5, 11, 37]. Считается, что метаболический ацидоз стимулирует резорбцию кости остеокластами, снижает формирование кости остеобластами и приводит к нарушению действия ПТГ и витамина D [38].

**Длительность заместительной почечной терапии** также рассматривается с позиций влияния на МПК. В исследовании L. Tao et al. (1999), включавшем 50 диализных пациентов, не выявлено статистически значимых различий МПК и уровня ПТГ в подгруппах с различным стажем диализа. Авторы заключили, что как МПК, так и уровни ПТГ не зависят от длительности заместительной почечной терапии [39]. В то же время в цитированном выше исследовании D. Zayour et al. (2004) показано, что одним из предикторов низкой МПК является стаж диализа [22]. Оба исследования были одномоментными (поперечными) исследованиями, с ретроспективным анализом в исследовании D. Zayour et al. Сделанные противоположные выводы свидетельствуют о недостаточности проспективных исследований по оценке МПК у диализных пациентов. С учетом вышеизложенных факторов риска снижения МПК, длительность диализа является одним из предикторов низкой МПК. Вместе с тем темп снижения МПК может быть модифицирован принимаемыми мерами по достижению и поддержанию целевого уровня ПТГ, витамина D, направленными на профилактику остеопороза, включающими модификацию факторов риска снижения МПК. В то же время при отсутствии данных терапевтических вмешательств с увеличением стажа диализа можно предполагать наличие прогрессии как ВГПТ, так и остеопороза.

***Общепопуляционные факторы риска остеопороза и переломов*** часто имеются у пациентов с ХБП, многие из них приобретают особое значение при почечной недостаточности [4, 30, 23].

***Дефицит половых гормонов*** почти универсален для мужчин и женщин с ХБП, особенно при развитии терминальной стадии заболевания [40, 41]. У диализных пациентов часто развиваются ассоциированные с поражением почек гиперпролактинемия и гипогонадизм, что приводит к развитию аменореи и преждевременной овариальной недостаточности у женщин и раннему развитию андрогенного дефицита у мужчин, а также является не только причиной развития сексуальной дисфункции, но и вносит вклад в развитие остеопатии и повышения риска переломов [20, 41, 42]. Так, в исследовании F. Albaaj et al. (2006) в исследовании 214 мужчин с выраженными нарушениями почечной функции (предиализные, диализные и трансплантированные пациенты) у 26,2% установлен низкий уровень тестостерона (<10 нмоль/л), еще у 30,3% — низконормальный уровень (10–14 нмоль/л), при отсутствии значимых изменений со стороны уровней секс-стероид-связывающего глобулина и гонадотропинов. Авторы делают вывод, что половина пациентов с ХБП имеют низкий или низко-нормальный уровень тестостерона, что может являться фактором риска остеопороза и сексуальной дисфункции, и высказывают предположение, что такие пациенты являются кандидатами для тестостеронзаместительной терапии с целью улучшения МПК, либидо и других функций [42].

В работе J. Weisinger et al. (2000) выполнено сравнение костного и минерального метаболизма и состояния гипофизарно-гонадной оси в двух группах молодых диализных женщин: с персистирующей аменореей и регулярным менструальным циклом. В группе пациенток с аменореей значения трабекулярной МПК в поясничном отделе позвоночника были достоверно ниже и коррелировали с уровнем эстрадиола, а уровни фолликулостимулирующего гормона и биохимических маркеров костной резорбции были достоверно выше. Полученные результаты позволили сделать вывод, что аменорея у молодых диализных пациенток ассоциирована с более низкой МПК и усиленной резорбцией кости при сравнении с диализными пациентками с регулярным менструальным циклом [43].

***Низкая физическая активность*** имеет место практически у всех пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Такие пациенты по 4 ч 3 раза в неделю привязаны к больничной койке в связи с диализными сессиями, после сеанса диализа большинство чувствуют себя неудовлетворительно, чтобы быть физически активными [44].

***Падения*** чаще встречаются при ХБП у пациентов с сахарным диабетом из-за развития диабетической периферической полинейропатии и уремии, а также высокой распространенности саркопении, и связаны с переломами у пациентов с ХБП [45, 46].

***Низкая масса тела*** является распространенным феноменом у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию, что

является следствием в первую очередь недостаточности питания в силу ограничений, а также уремической интоксикации [47].

***Применение глюкокортикоидов*** вносит ощутимый вклад в развитие остеопороза, в первую очередь у пациентов после трансплантации почки. Однако и на додиализных стадиях в ряде случаев проводится терапия глюкокортикоидами [48].

### Диагностика костной патологии у пациентов с ХБП и ВГПТ

Гистоморфометрия биоптата гребня подвздошной кости является золотым стандартом диагностики остеопатии у пациентов с ХБП и ВГПТ и является наиболее информативной диагностической процедурой, позволяющей дифференцировать различные типы ПОД, степень тяжести поражения кости, а также присутствие и количество депозитов алюминия и стронция в кости [7, 8]. В связи со сложностью выполнения и травматичностью процедуры костной биопсии в последнее время ее постепенно вытесняют суррогатные маркеры костной патологии, такие как ПТГ, показатели фосфорно-кальциевого обмена, биохимические маркеры костного метаболизма, показатели остеоденситометрии и результаты оценки риска переломов [49].

Остеоденситометрия методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) широко используется для оценки МПК и диагностики остеопороза. Проведение ДРА с определением МПК в когорте пациентов с ХБП не отражает полную картину поражения костей в отличие от когорты постменопаузальных женщин. В рекомендациях Инициативы по качеству исходов заболеваний почек (K/DOQI), опубликованных в 2003 г., определение МПК рекомендовалось только пациентам после трансплантации, в связи с отсутствием исследований, подтверждающих пользу оценки МПК для диагностики костной патологии и оценки риска перелома [50].

Диагностическая и прогностическая ценность оценки МПК у пациентов с ХБП в последние 20 лет является активно изучаемым вопросом, пока не имеющим однозначных ответов. Большинство исследований проведено у пациентов с терминальной стадией ХБП, в связи с тем, что у этой категории лиц проблема костной патологии является наиболее актуальной. В основном исследования были направлены на оценку частоты остеопороза, корреляции данных МПК с возникновением переломов, результатами биопсии кости, выраженностью ВГПТ и определением оптимального для состояния костей интервала ПТГ.

Проспективное исследование 30 гемодиализных пациентов научной группы M. DeVita et al. (1992), выполненное с целью оценки преимуществ информативности для анализа костной патологии у данной категории пациентов, включало: рутинное биохимическое исследование, ПТГ, рентгенографию рук и ключиц, остеоденситометрию методом ДРА, дефероксаминовый стимуляционный тест и биопсию гребня подвздошной кости. Все пациенты со снижением МПК по результатам денситометрии имели повышенный уровень ПТГ, был сделан вывод, что остеоденситометрия не позволяет дифференцировать различные формы ПОД. Костная биопсия была выполнена 20 пациентам, и в каждом случае результаты соответствовали уремической остеодистрофии, включая фиброзный остеит (11 пациентов), алюминиевую костную болезнь (2 пациента), смешанную остеодистрофию (6 пациентов), остеопороз (1 пациент). Авторы заключили, что нормальные результаты остеоденситометрии или рентгенографии не позволяют исключить наличие костной патологии [51].

Большинство исследований по оценке распространенности остеопенического синдрома выполнено у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих диализную терапию, а также после трансплантации почки. У диализных пациентов в зависимости от исследуемого региона скелета остеопороз был диагностирован у 20–68% женщин и 2–40% мужчин [52]. Максимальная частота отмечена в работе D. Zayour et al. (2004): остеопороз был диагностирован у 55% мужчин и 87% женщин на диализе [22]. При анализе пяти областей скелета (ПОП, ШБ, ультрадистальная часть и 33% ЛК, «total body») частота остеопороза достигает 48,6% [52].

У детей с предиализной стадией ХБП (n=21) и у 44 детей с ХБП, получающих почечно-заместительную терапию в виде гемодиализа, по результатам оценки МПК методом ДРА остеопения выявлена у 61,9% додиализных пациентов и у 59,1% пациентов на гемодиализе [53]. Это, наряду с анализом суррогатных маркеров потери МПК, позволило авторам заключить, что степень выраженности остеопении не зависит от длительности и стадии ХБП, однако коррелирует с уровнем интактного ПТГ, сывороточного фосфора и костной изоформы щелочной фосфатазы [54].

Согласно данным D. Zayour et al. (2004), предикторами снижения МПК являются пол, стаж диализа и наличие сахарного диабета. Также на основании сопоставления уровня ПТГ и МПК сделан вывод, что уровень ПТГ в пределах от 2- до 4-кратного превышения верхней границы нормы является оптимальным для состояния костной ткани [22].

Представляет интерес анализ наличия переломов в анамнезе и результатов ДРА (МПК и Т-критерий, принятый в качестве стандарта диагностики остеопороза). В работе A. Negri et al. (2004) не выявлено разницы между МПК и Т-критериями у пациентов с переломами и без них [55]. На основании оценки МПК в ПОП, 1/3 ЛК, и ультрадистальной части ЛК у 59 мужчин (4 с переломами позвоночника и 4 — с переломами других локализаций) и 65 женщин (10 с переломами позвоночника и 9 с переломами других локализаций), на гемодиализе T. Yamaguchi et al. (2014) отмечено, что МПК была достоверно ниже у женщин и достоверно коррелировала с возрастом. У мужчин МПК как в 1/3, так и в ультрадистальной части ЛК обратно коррелировала со стажем гемодиализа и уровнями сывороточной щелочной фосфатазы и ПТГ, в то время как у женщин подобные взаимосвязи были слабо выражены. В общей группе МПК ЛК была достоверно ниже у лиц с переломами в анамнезе (позвоночник $p<0,05$, другая локализация $p<0,01$). Полученные данные позволили авторам заключить, что как абсолютная, так и возрастзависимая МПК ЛК является лучшей детерминантой переломов внепозвоночной локализации, чем МПК ПОП, которая лучше определяет риск переломов позвоночника. У диализных пациентов для выделения группы со всеми типами переломов

предпочтительна оценка МПК дистальной части ЛК [56]. Таким образом, данные A. Negri et al. (2004) свидетельствуют об отсутствии значимой взаимосвязи МПК и наличия патологических переломов в анамнезе, а результаты T. Yamaguchi et al. (2014) указывают на обратное [55, 56]. В исследованиях D. Baszko-Blaszyk et al. (2001) у диализных пациентов по результатам оценки МПК в различных регионах скелета распространенность остеопороза составила от 20 до 68%. По сопоставлению результатов авторы сделали вывод, что наиболее быстрый и чувствительный метод оценки остеопороза у диализных пациентов — определение МПК с различиями в зависимости от пола. У женщин наиболее чувствительным к потере МПК является предплечье (33% дистальная часть и ультрадистальная часть), а у мужчин — проксимальная часть бедра [52].

У диализных пациентов широко распространена внескелетная кальцификация, которой подвержены как крупные, так и мелкие сосуды. Поэтому при интерпретации результатом МПК, к примеру, поясничного отдела позвоночника, как справедливо замечено P. Lacativa et al. (2005), нельзя исключить интерференцию эктопической кальцификации и склеротических изменений межпозвоночных дисков, что является причиной ложного увеличения МПК поясничного отдела позвоночника [30].

При подготовке рекомендаций организации по улучшению глобальных результатов при лечении заболеваний почек: МКН-ХБП (KDIGO CKD-MBD) 2009 г. анализ исследований показал, что низкая МПК предсказывает переломы у пациентов со всеми стадиями ХБП [25, 44, 45, 57]. По данным H. Hounkpatin H.O. et al. (2020), диализные пациенты с остеопеническим синдромом имеют в 3,3–4,3 раза более высокий риск смертности, чем с нормальной МПК [58]. Вместе с тем в руководстве указано, что лечение остеопатии при МКН-ХБП бисфосфонатами ассоциировано с высоким риском и неопределенной пользой. По причине отсутствия подхода к лечению остеопатии в руководстве не рекомендуется скрининг [1].

Таким образом, частота встречаемости остеопенического синдрома у пациентов с ХБП и ВГПТ относительно мало изучена, а имеющиеся данные варьируют в широком диапазоне, что является результатом исследования различных популяций, применения дифференцированных методов диагностики и обследования разных областей скелета. В обновленном руководстве KDIGO 2017 г. определение МПК рекомендуется, «если результаты изменят клиническое ведение». По-прежнему указывается на неопределенность и недостаточную изученность подходов к лечению, предлагается индивидуализация лечения в случаях, когда польза от лечения перевешивает риск.

Оценка риска переломов с помощью модели FRAX может применяться у пациентов с ХБП. Исследования показали, что использование FRAX позволяет различать пациентов с переломом и без него у пациентов с прогрессирующей ХБП и у реципиентов трансплантата [47]. Добавление в модель FRAX результата оценки МПК улучшает прогноз риска перелома [57].

В настоящее время в списке факторов риска переломов кости, оцениваемых в модели FRAX, нет ХБП. Вместе с тем, с учетом приведенных выше данных об увеличении частоты переломов с прогрессирующей ХБП, этот вопрос является актуальным.

Определение биохимических маркеров костного метаболизма не рекомендуется в современных руководствах по диагностике и лечению МКН-ХБП, что является следствием неопределенного мнения по данному вопросу в связи с недостаточностью доказательных данных.

Среди биохимических маркеров костного метаболизма наиболее доступным для определения является щелочная фосфатаза (ЩФ), уровень которой у пациентов с ХБП и ВГПТ всегда повышен. Лимитирующими факторами оценки уровня общей ЩФ являются потенциальная патология других органов (печень, кишечник), которые также являются местом ее образования, отсутствие данных о возможности экстраполирования на пациентов с ВГПТ и ХБП общепринятого референсного интервала [5].

Считается, что костный изоэнзим ЩФ (кЩФ), вырабатываемый только в костной ткани, является значительно более специфичным маркером костеобразования. Известно, что уровень кЩФ более 20 нг/мл имеет 100% специфичность и 100% чувствительность для диагностики ПОД с высоким обменом кости, которая соответствует ВГПТ. В случае сочетания кЩФ>42,1 Ед/л и интактного ПТГ (иПТГ)>200 пг/мл положительная предсказательная ценность диагноза ПОД с высоким метаболизмом кости возрастает с 84 до 94%. Также показано, что уровень кЩФ<33,1 Ед/л в сочетании с уровнем ПТГ<150 пг/мл являются хорошими маркерами адинамической костной болезни с чувствительностью 78,1 и 80,6% и специфичностью 86,4 и 76,2% соответственно [5]. Вместе с тем методика определения костного изоэнзима является значительно более дорогостоящей в сравнении с общей фракцией ЩФ, что наряду с ее плохой стандартизацией ограничивает ее использование в клинической практике.

Остеокальцин (ОС), который традиционно относят к маркерам костеобразования, выделяется из организма через почки, его уровень зависит от степени снижения СКФ, а также от возраста и пола [5]. Диагностическая значимость и референсные интервалы у пациентов с ВГПТ и ХБП не определены.

Уровень С-концевого телопептида (СТх) также зависит от гломерулярной фильтрации, пола и возраста (наличия менопаузы). В исследованиях S.M. Sprague et al. (2015) не было продемонстрировано статистически значимой корреляции сывороточного уровня СТх и различных параметров гистоморфометрии кости, поэтому сделан вывод, что СТх не является чувствительным маркером метаболизма кости у пациентов с уремией [5]. В то же время L. Tartaglione et al. (2017) выявлена взаимосвязь концентрации в крови СТх с уровнями ЩФ, кЩФ, иПТГ и некоторыми гистоморфометрическими показателями метаболизма кости, что позволило авторам рекомендовать данный маркер для оценки метаболизма кости при ПОД [59].

Маркеры разрушения коллагена 1 и 2 типов (пиридинолин и дезоксипиридинолин) и их экскреция с мочой были отмечены как хорошие маркеры метаболизма кости при различной костной патологии у пациентов с ХБП. В работе S.M. Sprague et al. (2015) продемонстрировано, что сывороточный уровень пиридинолина значительно

выше у диализных пациентов, чем у лиц с сохранной почечной функцией. Наиболее высокие его уровни были выявлены у лиц с высоким уровнем резорбции кости. Отмечена также корреляция уровня пиридинолина и количества остеокластов/мм$^2$ кости [5].

В результате анализа МПК и маркеров костного метаболизма у 178 пациентов на гемодиализе в динамике (исходно и через 1 год) были сделаны выводы, что значения МПК обратно коррелируют с уровнями СТх, интактного ОС, иПТГ и кЩФ, но наиболее сильно показатель МПК коррелирует с уровнями иПТГ и СТх [60]. Это позволило авторам определить СТх в качестве наиболее информативного маркера костной резорбции при ПОД и потенциал его использования для оптимизации лечения данного состояния [60].

Оценка уровней биохимических маркеров костного метаболизма (СТх, кЩФ, пиридинолина как маркеров костной резорбции и ОС как маркера костеобразования) и МПК в дистальной трети ЛК методом ДРА дважды с интервалом в 2 года у 160 мужчин на гемодиализе в работе E. Ishimura et al. (2014) позволила выявить прямую корреляционную связь сывороточных уровней СТх с уровнями пиридинолина, дезоксипиридинолина, кЩФ и ОС, а также всех оцениваемых параметров с МПК дистальной трети ЛК, скоростью ее снижения в течение 2 лет наблюдения. В заключение авторы делают вывод, что оценка СТх у диализных пациентов может предоставить новую полезную информацию, отражающую резорбцию кортикальной кости [61].

Наряду с известными биохимическими маркерами сыворотки, изменения которых имеют место при появлении костной патологии у лиц с ХБП, такими как FGF-23 и α-Klotho (Klotho), данные последних исследований показывают, что склеростин, Dickkopf-1 и активин А также играют важную роль в патогенезе МКН-ХБП. Кроме того, склеростин, возможно, является новым биомаркером заболеваний не только костей, но и сосудов. Этот гликопротеин массой 22 кДа, секретируемый в основном остеоцитами, является растворимым ингибитором канонического пути Wnt, который играет ключевую роль в биологии кости и обмене веществ. Отмечено, что у пациентов с ХБП повышен уровень склеростина, который снижается во время диализа. Имеются противоречивые сведения, что склеростин связан с кальцификацией сосудов и сердечно-сосудистыми рисками при ХБП. Вопрос о том, играет ли склеростин сыворотки крови защитную или пагубную роль в патофизиологии ХБП-МКН и, следовательно, в повышении сердечно-сосудистого риска и общей смертности, все еще остается открытым и требует дальнейшего изучения. Стандартизация аналитических наборов и установление четких пороговых значений, когда склеростин начинает переключаться с физиологической на патофизиологическую роль, должны стать еще одним важным направлением исследований. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что антисклеростиновая терапия снижает повреждение костной ткани при ХБП, то есть остеоанаболическая и антирезорбтивная активность ослабевают, но распространенность гипокальциемии возрастает у пациентов с ХБП при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)<30 мл/мин, получающих терапию ромосозумабом, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В настоящее время также неизвестно, оказывает ли ингибирование склеростина неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему при ХБП [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента публикации первого консенсуса ВОЗ по диагностике остеопороза в 1994 г. разработана модель оценки риска переломов FRAX, которая включает общепопуляционные факторы риска остеопороза, а также ряд вторичных причин остеопороза, но не включает ХБП.

Переломы — одно из многих последствий «преждевременного старения», наблюдаемых у пациентов с ХБП. Остеопоротические переломы ассоциированы с повышенным риском смертности в общей популяции, а у лиц с ХБП, в особенности на терминальной стадии, этот риск еще выше.

Понимание патофизиологии поражения костей у пациентов с ХБП эволюционировало от понятия почечной остеодистрофии, ключевым фактором развития которого считался ПТГ, до МКН-ХБП, которая объединяет нарушение секреции ПТГ, фосфорно-кальциевые нарушения, специфическую остеопатию и внескелетную кальцификацию. Это указывает на взаимосвязь костного метаболизма и сердечно-сосудистых осложнений, что является очень важным с точки зрения клинических исходов заболевания.

Накопленные результаты позволяют заключить, что оценка здоровья костей с помощью таких инструментов, как определение МПК методом ДРА и оценка риска FRAX, представляется актуальной для пациентов с ХБП. Наличие ХБП, вероятно, вносит больший вклад в увеличение риска переломов, чем учитывается с помощью FRAX, и его следует рассматривать как независимый фактор риска переломов. В ряде работ продемонстрирована обратная корреляция между остеопорозом и кальцификацией коронарных артерий как в общей популяции, так и у пациентов с терминальной стадией ХБП. Сосуществование васкулярных факторов риска и костных нарушений представляет двойную угрозу, влияя как на качество, так и на продолжительность жизни пациентов с ХБП. Все это делает чрезвычайно актуальной проблему изучения остеопенического синдрома в данной популяции. В настоящее время обсуждается введение нового термина — «остеопороз, вызванный ХБП», подобно тому, как это принято в отношении остеопороза, вызванного глюкокортикоидами.

Подход к интерпретации результатов оценки МПК в настоящее время неоднозначен с точки зрения как оцениваемых областей скелета, так и критерия оценки и его значения. В связи с накоплением результатов исследования меняются представления о целевом интервале ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП [63]. Несмотря на большой выбор показателей костного метаболизма и их возможности в диагностике и определении эффективности лечения, их применение для диагностики костной патологии у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП сегодня ограничено недостаточностью доказательных данных.

С учетом многофакторного генеза остеопороза при ХБП стратегия профилактики и лечения закономерно должна включать оценку и коррекцию всех факторов

риска потери массы и качества кости. Вполне вероятно, что сопутствующая терапия для лечения аномального ремоделирования кости как посредством контроля ПТГ, так и воздействия непосредственно на кость также будет необходима, но только проспективные исследования могут определить оптимальное лечение. К сожалению, пациенты с ХБП всегда исключаются из клинических испытаний фармакотерапии, и это является барьером для накопления доказательных данных эффективности.

В заключение следует отметить, что высокая частота переломов и смертность у пациентов с ХБП требуют более точной оценки риска переломов, а также проведения рандомизированных контролируемых исследований по профилактике переломов. Для выбора адекватной стратегии диагностики и лечения необходима тщательная оценка множественных аспектов хрупкости костей с участием ряда специалистов, занимающихся данной междисциплинарной проблемой: нефролога, эндокринолога, лучевого диагноста.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES


1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3:S1-S150.
2. Bello AK, Levin A, Lunney M, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. 2019;367: l5873. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.l5873
3. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-1953. doi: https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414
4. Moe SM. Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):194-197. doi: https://doi.org/10.1007/s11914-017-0364-1
5. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(4):559-566. doi: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023
6. Slatopolsky E, Gonzalez E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif.* 2003;21(4-5):318-326. doi: https://doi.org/10.1159/000072552
7. Spasovski GB. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *Int J Artif Organs.* 2004;27(11):918-923. doi: https://doi.org/10.1177/039139880402701103
8. Trueba D, Sawaya BP, Mawad H, Malluche HH. Bone biopsy: indications, techniques, and complications. *Semin Dial.* 2003;16(4):341-345. doi: https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2003.160631.x
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2
10. Bellasi A, Raggi P. Bone metabolism and cardiovascular disease: An overlooked association? *Atherosclerosis*. 2021;335:87-88. doi: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.009
11. Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J, et al. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int.* 2021;108 (4):410-422. doi: https://doi.org/10.1007/s00223-020-00777-1
12. Horl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):v2-v8. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1049
13. Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1489-1501. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-011-1824-6
14. Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, et al. Temporal Trends in Fracture Rates and Postdischarge Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1461-1469. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2012090916
15. Chandran M, Wong J. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: An endocrine and renal perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):391-399. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_292_19
16. Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, et al. Increased bone fractures among elderly United States hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):146-151. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gft352
17. Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent Changes in Therapeutic Approaches and Association with Outcomes among Patients with Secondary Hyperparathyroidism on Chronic Hemodialysis: The DOPPS Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):98-109. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.12941213
18. Rivet J, Lebbé C, Urena P, et al. Cutaneous Calcification in Patients With End-Stage Renal Disease. *Arch Dermatol*. 2006;142(7):900-906. doi: https://doi.org/10.1001/archderm.142.7.900
19. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic Kidney Disease–Mineral-Bone Disorder: A New Paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(1):3-12. doi: https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005
20. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Outcomes associated with hypogonadism in women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11(4):361-370. doi: https://doi.org/10.1053/j.ackd.2004.07.009
21. Coco M. In Reply: Fragility fractures in chronic kidney disease: A clarification of views. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(2):75. doi: https://doi.org/10.3949/ccjm/77c:02004
22. Zayour D, Daouk M, Medawar W, et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc*. 2004;36(5):1297-1301. doi: https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.05.069
23. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2000;58(1):396-399. doi: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x
24. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6):1115-1121. doi: https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.19812
25. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of Kidney Function with Incident Hip Fracture in Older Adults. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):282-286. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2006050546
26. McNerny EMB, Nickolas TL. Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):207-213. doi: https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z
27. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):543-550. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2015020152
28. McCloskey E V., 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

29. Yong-man L, Hui-wen X, Kuo-huan L. The effects of calcium-regulating-hormone on BMC in patients with CRF. *J Tongji Med Univ*. 1995;15(2):95-97. doi: https://doi.org/10.1007/BF02887910
30. Sampaio Lacativa PG, Carvalho de Mendonça LM, de Mattos Patrício Filho PJ, et al. Risk Factors for Decreased Total Body and Regional Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients With Severe Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2005;8(3):352-361. doi: https://doi.org/10.1385/JCD:8:3:352
31. Miller M, Chin J, Miller S, Fox J. Disparate effects of mild, moderate, and severe secondary hyperparathyroidism on cancellous and cortical bone in rats with chronic renal insufficiency. *Bone*. 1998;23(3):257-266. doi: https://doi.org/10.1016/S8756-3282(98)00098-2
32. Карлович Н.В., Мохорт Т.В. *Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: монография*. — Минск; 2021. 177 с. [Karlovich NV, Mokhort TV. *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease (monography)*. Minsk; 2021. 177 p. (In Russ.)].
33. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-1513. doi: https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y
34. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl*. 2011;1(4):122-129. doi: https://doi.org/10.1038/kisup.2011.28
35. Карлович Н.В., Сазонова Е.Г., Валовик О.Э., и др. Опыт применения колекальциферола для коррекции дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек // *Лечебное дело*. — 2019. — Т. 4. — №68. — С. 34-40. [Karlovich NV, Sazonava EG, Valovik OE, et al. Experience of colecalciferol use for the correction of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Lechebnoe delo*. 2019;4(68): 4-40. (In Russ.)].
36. Williams S., Malatesta K., Norris K. Vitamin D and chronic kidney disease. *Ethn Dis*. 2009;19(4 Suppl 5): S5-8-11.
37. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, et al. Osteoporosis Work Group. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):566-571. doi: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.004
38. Kraut J.A., Madias N.E. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1078-1079. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMc1500327
39. Tao L, Xu H, Sun M, Ikeda T. Investigation of the bone mineral density in hemodialysis patients for different terms. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1999;24(2):177-178.
40. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):184-190. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfq397
41. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone*. 2003;32(1):78-85. doi: https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00919-5
42. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):693-696. doi: https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.045963
43. Weisinger JR, Gonzalez L, Alvarez H, et al. Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women. *Kidney Int*. 2000;58(1):331-335. doi: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00170.x
44. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, et al. Discriminants of Prevalent Fractures in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1560-1572. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2010121275
45. West SL, Jamal SA, Lok CE. Tests of neuromuscular function are associated with fractures in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2384-2388. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfr620
46. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1655-1665. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gft070
47. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):71-76. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-013-2524-1
48. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(10):1747-1753. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.2531
49. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019;36(10):2811-2824. doi: https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9
50. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42 (4S3):S1-201
51. DeVita MV, Rasenas LL, Bansal M, et al. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(5):284-290. doi: https://doi.org/10.1097/00005792-199209000-00003
52. Baszko-Blaszyk D, Grzegorzewska AE, Horst-Sikorska W, Sowinski J. Bone mass in chronic renal insufficiency patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2001;17:109-113
53. Bakr AM. Bone mineral density and bone turnover markers in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(12):1390-1393. doi: https://doi.org/10.1007/s00467-004-1670-2
54. Salem N, Bakr A. Size-adjustment techniques of lumbar spine dual energy X-ray absorptiometry measurements in assessing bone mineralization in children on maintenance hemodialysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(10):1291-1302. doi: https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0081
55. Negri AL, Barone R, Quiroga MA, et al. Bone Mineral Density: Serum Markers of Bone Turnover and Their Relationships in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2004;24(2):163-168. doi: https://doi.org/10.1177/089686080402400207
56. Yamaguchi T, Sugimoto T. Update on fracture risk in life style-related disease. *Clin Calcium*. 2014;24(3):349-355. doi: https://doi.org/CliCa1403349355
57. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, et al. FRAX Predicts Fracture Risk in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2014;97(9):940-945. doi: https://doi.org/10.1097/01.TP.0000438200.84154.1a
58. Hounkpatin HO, Harris S, Fraser SDS, et al. Prevalence of chronic kidney disease in adults in England: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2016. *BMJ Open*. 2020;10(8):e038423. doi: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038423
59. Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S, et al. Positioning novel biologicals in CKD-mineral and bone disorders. *J Nephrol*. 2017;30(5):689-699. doi: https://doi.org/10.1007/s40620-017-0410-1
60. Nakashima A, Yorioka N, Mizutani T, et al. Serum Cross-Linked N-Terminal Telopeptide of Type I Collagen for Evaluation of Renal Osteodystrophy in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract*. 2005;99(3):78-85. doi: https://doi.org/10.1159/000083418
61. Ishimura E, Okuno S, Ichii M, et al. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4315-4320. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-2372
62. Cejka D. Cardiovascular Safety of Anti-Sclerostin Therapy in Chronic Kidney Disease. *Metabolites*. 2021;11(11):770. doi: https://doi.org/10.3390/metabo11110770
63. Карлович Н.В., Спиридонова О.С., Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 186-194. [Karlovich NV, Spiridonova OS, Sazonava EG, Mokhort TV. Determination of parathyroid hormone reference interval in patients with various stages of chronic kidney disease. *Vesti of National Academy of Sciences of Belarus. Medical sciences*. 2020;19(2):186-194. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-186-195

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

*__Карлович Наталия Викторовна__, докторант, к.м.н. [__Natalia V. Karlovich__, MD, PhD, Assistant Professor], доцент кафедры эндокринологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220040, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Независимости, 64 [220040, Republic of Belarus, Minsk, Nezavisimosti ave, 64]; ORCID: 0000-0001-5059-3287; e-mail: natkarlovich@gmail.com

**Мохорт Татьяна Вячеславовна**, профессор, д.м.н., [Tatiana V. Mokhort, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0002-5040-3460; e-mail: tatsianamokhort@gmail.com
**Сазонова Елена Геннадьевна**, к.м.н. [Alena G. Sazonava, MD, PhD]; ORCID: 0000-0003-2480-1278; e-mail: trofi_elena@mail.ru

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 28.01.2022. Одобрена к публикации: 11.03.2022.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г. Костная патология при хронической болезни почек // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 29-38. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12943

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Karlovich NV, Mokhort TV, Sazonava EG. Bone pathology in chronic kidney disease. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;25(1):29-38. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12943