

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

# ОСТЕОПОРОЗ<sup>и</sup> ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 26 №1 2023  
2023 VOL. 26 ISS. 1

## OSTEOPOROSIS<sup>AND</sup> BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



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

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

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

**«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:**

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

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

|                                             |                |
|---------------------------------------------|----------------|
| РИНЦ<br>(Russian Science<br>Citation Index) | Google Scholar |
| Ulrich's Periodicals<br>Directory           | 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: lrozinskaya@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: lskripnikova@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 "Печатный Дел Мастер"

109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 11.04.2023 г.

Подписано в печать 30.05.2023 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных технологий и массовых

коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

**ПОДПИСКА:**

По каталогу «Роспечать»

в любом отделении Почты России

**20794** – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.

включено в перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты кандидатских

и докторских диссертаций по 5 научным

специальностям и соответствующих им отраслям науки:

Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,

гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),

Травматология и ортопедия (14.01.15),

Ревматология (14.01.22)

# Остеопороз и остеопатии

Том 26, №1

Январь-Март

2023

## МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**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)

Древалъ А.В., д.м.н., проф. (Москва)

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

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

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

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

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

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

## FOUNDERS

Endocrinology Research Centre  
Russian Association of Endocrinologists  
Russian Association for Osteoporosis

## INDEXATION

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

## EDITORIAL CONTACT

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

**E-mail:** osteo@endojournals.ru

**WEB:** www.endojournals.ru

### *Editor-in-Chief*

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

### *Deputy Editor-in-Chief*

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 standards by:

**ICMJE** – International Committee of Medical Journal Editors

**WAME** – World association of medical editors

**COPE** – Committee on publication ethics

**ORI** – The office of research integrity

**CSE** – Council of science editors

**EASE** – European Association of Science Editors

# Osteoporosis and Bone Diseases

**Vol. 26 Issue 1**

**January-March**

**2023**

## PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

### 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)

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

| НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ |  | REVIEWS |
|----------------|--|---------|
|----------------|--|---------|

|                                                                                                                                      |   |                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>О.М. Лесняк</b><br>ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ НА АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ<br>ОСТЕОПОРОЗА: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЕДЕНИЕ<br>ПАЦИЕНТА | 4 | <b>Lesnyak O.M.</b><br>OSTEONECROSIS OF THE JAW ON ANTIRESORPTIVE THERAPY OF<br>OSTEOPOROSIS: PREVENTION, DIAGNOSIS, PATIENT MANAGEMENT |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ |  | CLINICAL GUIDELINES |
|---------------------------|--|---------------------|
|---------------------------|--|---------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Т.Л. Каронова, К.А. Головатюк, А.А. Михайлова, Л.А. Суплотова,<br/>Е.А. Трошина, Л.Я. Рожинская</b><br>РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА ПЕРВОГО РОССИЙСКОГО<br>МНОГОЦЕНТРОВОГО НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО РЕГИСТРОВОГО<br>ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЧАСТОТЫ ДЕФИЦИТА И<br>НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<br>У ВЗРОСЛЫХ | 13 | <b>Karonova T.L., Golovatyuk K.A., Mikhaylova A.A., Suplotova L.A.,<br/>Troshina E.A., Rozhinskaya L.Y.</b><br>THE FIRST RUSSIAN MULTICENTER NON-INTERVENTIONAL REGISTRY<br>PHASE III STUDY OF VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY<br>PREVALENCE AMONG ADULTS IN RUSSIAN FEDERATION |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                            |    |                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>В.А. Авдеева, Л.А. Суплотова, В.В. Тарасенко, М.О. Никулин</b><br>КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО<br>ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ:<br>РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ | 24 | <b>Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Tarasenko V.V., Nikulin M.O.</b><br>CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PRIMARY<br>HYPERPARATHYROIDISM IN TYUMEN REGION: RETROSPECTIVE DATA<br>OF A THREE-YEAR FOLLOW-UP |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                 |    |                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, Н.В. Демин,<br/>М.В. Козырева</b><br>КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС<br>У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ | 31 | <b>Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Kozyreva M.V.</b><br>BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS IN WOMEN WITH<br>RHEUMATOID ARTHRITIS |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                                                                             |    |                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Д.Д. Теремов, В.А. Румянцев</b><br>ОСТЕОНЕКРОЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ<br>АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ | 40 | <b>Teremov D.D., Rumyantsev V.A.</b><br>OSTEONECROSIS OF THE LOWER JAW AS A COMPLICATION OF<br>ANTIRESORPTIVE THERAPY |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ НА АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА



© О.М. Лесняк

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Проведен анализ современных публикаций, посвященных проблеме медикаментозного остеонекроза челюсти (МОНЧ) у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию. Поскольку одним из важнейших факторов риска МОНЧ является доза антирезорбента, это осложнение встречается значительно реже у пациентов с остеопорозом по сравнению с пациентами онкологического профиля. Риск развития МОНЧ после экстракции зуба при приеме бисфосфонатов по поводу остеопороза составляет от 0 до 0,15%, при приеме деносумаба — 1%. Сформулированы основные правила ведения пациента с остеопорозом, получающего антирезорбтивную терапию, с тем, чтобы уменьшить риск развития МОНЧ. К ним относятся консультирование стоматологом перед началом лечения остеопороза, особенно пациентов с высоким риском МОНЧ. Необходимы санация полости рта и проведение инвазивных стоматологических вмешательств до начала антирезорбтивной терапии. В течение всего периода лечения остеопороза необходимо уделять внимание гигиене полости рта и своевременному консервативному лечению возникающих проблем. Пациента также необходимо предупредить о том, что при обращении к стоматологу он должен сообщать о том, что получает лечение остеопороза. Клиницист, занимающийся лечением остеопороза, должен знать признаки МОНЧ и информировать о них пациента. При развитии МОНЧ важно ведение пациента информированным стоматологом/челюстно-лицевым хирургом. При необходимости инвазивного стоматологического вмешательства решение о перерыве в лечении бисфосфонатами следует принимать индивидуально на основе анализа факторов риска МОНЧ и тяжести вмешательства, а при лечении деносумабом — проводить через 3–4 мес после последнего введения деносумаба. В части случаев может оказаться эффективным добавление терипаратида к комплексной терапии МОНЧ, проводимой стоматологом/челюстно-лицевым хирургом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеонекроз челюсти; антирезорбтивная терапия; остеопороз.

## OSTEONECROSIS OF THE JAW ON ANTIRESORPTIVE THERAPY OF OSTEOPOROSIS: PREVENTION, DIAGNOSIS, PATIENT MANAGEMENT

© Olga M. Lesnyak

Northern West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The analysis of contemporary publications devoted to the problem of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients receiving antiresorptive therapy is carried out. Since one of the most important risk factors for MRONJ is the dosage of the drug, this complication is much less common in patients with osteoporosis compared to cancer patients. The risk of MRONJ after tooth extraction when taking bisphosphonates for osteoporosis ranges from 0 to 0.15%, when taking denosumab — 1%. The basic rules for the management of a patient with osteoporosis receiving antiresorptive therapy in order to reduce the risk of developing MRONJ are formulated. These include consulting with a dentist before starting treatment for osteoporosis, especially in patients with high risk of MRONJ. It is necessary to maintain oral hygiene and perform invasive dental interventions before starting antiresorptive therapy. During the entire period of treatment of osteoporosis, it is necessary to pay attention to oral hygiene and timely conservative treatment of emerging problems. The patient should also be warned that when contacting the dentist, he should inform that he is receiving treatment for osteoporosis. A clinician engaged in the treatment of osteoporosis should know the signs of MRONJ and inform the patient about them. With the development of MRONJ, it is important to guide the patient with an informed dentist / maxillofacial surgeon. If an invasive dental intervention is necessary, the decision to discontinue treatment with bisphosphonates should be taken individually based on an analysis of the risk factors of the MRONJ and the severity of the intervention, and in the case of denosumab treatment, it should be carried out after 3–4 months after the last administration of denosumab. In some cases, it may be effective to add teriparatide to the combined therapy of MRONJ performed by a dentist / maxillofacial surgeon.

**KEYWORDS:** osteonecrosis of the jaw; antiresorptive therapy; osteoporosis.

### ВВЕДЕНИЕ

Антирезорбтивная терапия (бисфосфонаты (БФ) и моноклональное антитело к RANKL — деносумаб) широко используется в лечении таких заболеваний, как остеопороз, включая вторичный, метастазы в кости и гиперкаль-

циемия у онкологических пациентов, а также доброкачественные опухоли и другие метаболические болезни скелета, при которых требуется подавить избыточную резорбцию костной ткани. При этом БФ вызывают дезорганизацию цитоскелета остеокластов, их апоптоз и нарушение функции через подавление активности фермента

фарнезилпирофосфатсинтазы, тогда как антирезорбтивный эффект моноклонального антитела деносумаба достигается блокадой лиганда рецептора активатора ядерного фактора «каппа-би» (RANK), что приводит к снижению образования, подавлению функции и выживания остеокластов [1].

Одним из осложнений антирезорбтивной терапии является медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ). Целью настоящего обзора был анализ современной литературы, посвященной вопросам МОНЧ при лечении остеопороза, и формулирование основных правил, которых должен придерживаться клиницист, занимающийся лечением остеопороза, для того чтобы предупредить развитие МОНЧ. Был проведен поиск в базе данных PubMed с ключевыми словами 'osteonecrosis of the jaw', 'bisphosphonate', 'denosumab' и 'antiresorptive therapy'. Преимущество отдавалось обзорам, систематическим обзорам и рекомендациям, сформулированным профессиональными ассоциациями или международными экспертными группами, опубликованным в течение последних 10 лет.

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Согласно определению Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), МОНЧ — редкое, но серьезное заболевание, проявляющееся в челюстно-лицевой области в виде одного или нескольких некротических поражений кости, видимых или определяемых при зондировании через внутри- или внеротовой свищ и сохраняющихся в течение по меньшей мере 8 нед без ответа на соответствующую терапию [2]. Впервые это осложнение антирезорбтивной терапии было описано в 2003 г. R.E. Marx у пациентов онкологического профиля, принимающих большие дозы БФ [3]. Позже, в 2010 г., остеонекроз челюсти был впервые описан при приеме высоких доз деносумаба по поводу гигантоклеточной опухоли [4]. С течением времени количество таких публикаций увеличивается, в том числе регистрируются случаи МОНЧ у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию по поводу остеопороза. Это сделало возможным обобщение имеющейся информации и мотивировало ряд профессиональных медицинских ассоциаций сформулировать свою позицию по этому вопросу [2, 5–9].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МОНЧ

Группа международных экспертов, проанализировав существующие публикации, сделала вывод, что риск развития МОНЧ в клинических исследованиях БФ в лечении остеопороза составлял 0,02–0,05%: при лечении парентеральными БФ —  $\leq 0,02\%$  ( $\leq 2$  случаев на 10 000), пероральными БФ —  $\leq 0,05\%$  ( $\leq 5$  случаев на 10 000). При этом в группе плацебо риск были ниже — 0–0,02%. После 10 лет приема деносумаба риск МОНЧ составляет 0,3%, что существенно выше, чем при приеме БФ [6]. При 4-летнем проспективном когортном исследовании распространенность МОНЧ среди пациентов, получавших пероральные БФ, составила 0,043%, внутривенные БФ — 1,03%, деносумаб — 3,64% [10].

В онкологической практике при использовании более высоких доз препаратов частота МОНЧ выше: на парентеральных БФ она составляет от 0 до 18%, на деносумабе — от 0 до 6,9%, что сопоставимо с золедроновой кислотой [6]. Вместе с тем риск МОНЧ при доброкачественных опухолях костей ниже, чем в онкологической практике, что объясняется меньшими дозами антирезорбтивов, более короткой продолжительностью их приема, а также отсутствием других препаратов, применяемых в онкологии и отягчающих проблему [11].

Что касается других лекарственных препаратов, используемых в лечении остеопороза, не было описано ни одного случая развития МОНЧ у женщин, принимающих менопаузальную гормональную терапию. Между тем появилось сообщение о развитии МОНЧ у пациентов, принимавших моноклональное антитело к склеростину ромосозумаб [12]. Риск МОНЧ при лечении ромосозумабом колеблется в пределах 0,03–0,05%, что сопоставимо с риском у пациентов, получающих алендронат [6].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МОНЧ

Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов предлагает следующее определение МОНЧ, включающее в себя три обязательных компонента [6].

1. Текущее или предшествующее лечение антирезорбтивными препаратами отдельно или в комбинации с иммуномодуляторами или ингибиторами ангиогенеза.
2. Открытая кость или кость, определяемая через внутриротовой или экстраоротовой свищ, в челюстно-лицевой области. Эти изменения сохраняются более 8 нед.
3. Отсутствие в анамнезе лучевой терапии или метастазов в области челюсти.

В 73% случаев МОНЧ развивается в нижней челюсти, в 22,5% — в верхней челюсти и в 4,5% поражаются обе челюсти одновременно [13]. В одном исследовании после экстракции зуба наблюдали пациентов, получавших алендронат. К развитию МОНЧ привели три из 365 удалений зубов верхней челюсти (0,82%) и 15 из 286 удалений зубов нижней челюсти (5,24%). Разница была статистически значимой [14].

Предлагается следующая классификация МОНЧ [6] (табл. 1). Ее авторы настаивают на включении в классификацию стадии 0 (так называемый «nonexposed variant»), поскольку у 50% пациентов она прогрессирует в стадию 1 [15]. Кроме того, стадия 0 может наблюдаться у пациентов, ранее перенесших стадии 1–3. В 2015 г. возможность включения в классификацию стадии без видимого некроза кости критиковалась международной группой по МОНЧ [5] на основе того, что это может привести к гипердиагностике МОНЧ. Однако позицию Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов позже поддержали Европейская группа по МОНЧ [8] и экспертная группа MASCC/ISOO/ASCO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology, American Society of Clinical Oncology) [9]. Обе группы считают, что лечение на этой стадии может предотвратить прогрессирование процесса, а следовательно, выявление симптомов, характерных для МОНЧ, у пациента, еще не имеющего признаков некроза кости, даст повод клиницисту своевременно направить его к стоматологу.

**Таблица 1.** Стадии медикаментозного остеонекроза челюсти согласно классификации Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов [6]

### Группа риска

Пациенты, получающие пероральную или парентеральную антирезорбтивную терапию, не имеющие жалоб и без очевидных признаков некроза кости

### Стадия 0 (вариант с неповрежденной костью)

Пациенты без клинических признаков некроза кости, но имеющие следующие неспецифические симптомы либо клинические или рентгенологические признаки.

#### Симптомы

- Зубная боль, не имеющая одонтогенной причины.
- Тупая, ноющая боль в челюсти, которая может иррадиировать в область височно-нижнечелюстного сустава.
- Боль в пазухах носа, может быть связана с воспалением и утолщением стенки верхнечелюстной пазухи.
- Нарушения нейросенсорной функции.

#### Клинические признаки

- Выпадение зубов, которое невозможно объяснить хроническим периодонтитом.
- Внутриротовой или экстраоральный отек.

#### Рентгенологические признаки

- Резорбция альвеолярной костной ткани, не связанная с хроническим заболеванием пародонта.
- Изменения склеротической кости в сторону трабекуляризации рисунка и отсутствие новой кости в постэкстракционной лунке.
- Участки остеосклероза, поражающие альвеолярную кость и/или окружающую базилярную кость.
- Утолщение/затемнение периодонтальной связки

### Стадия 1

Обнаженная и некротизированная кость или свищ, проникающий в кость, не вызывающие симптомов и признаков инфекции/воспаления. У этих пациентов также могут быть рентгенологические признаки в области альвеолярной кости, характерные для стадии 0

### Стадия 2

Обнаженная и некротизированная кость или свищ, проникающий в кость, сопровождающиеся жалобами и признаками инфекции/воспаления. У этих пациентов также могут быть рентгенологические признаки в области альвеолярной кости, характерные для стадии 0

### Стадия 3

Обнаженная и некротизированная кость или свищи, проникающие в кость, с признаками инфекции, сопровождающиеся следующим.

- обнаженная некротизированная кость, выходящая за пределы альвеолярной области.
- Патологический перелом.
- Экстраоральный свищ.
- Орально-антральное/орально-назальное сообщение.
- Остеолиз, распространяющийся на нижнюю границу нижней челюсти или дно пазухи

Безусловно, в свете этого нуждается в корректировке само определение МОНЧ, которое подразумевает наличие открытой кости или кости, определяемой через свищ [8]. Европейская группа по МОНЧ также считает, что из определения необходимо убрать временной промежуток в 8 нед, поскольку это тормозит раннюю диагностику и дифференциальную диагностику МОНЧ [8].

Дифференциальная диагностика МОНЧ проводится с альвеолярным остеоитом, синуситом, гингивитом/периодонтитом, кариесом, периапикальной патологией, одонталгией, атипичными невралгиями, фиброзно-костными поражениями, саркомой, хроническим склерозирующим остеомиелитом, инфекционным остеомиелитом, опухолями, метастазами, а также патологией височно-нижнечелюстного сустава [6, 8].

### ПАТОГЕНЕЗ МОНЧ

Патогенез МОНЧ остается плохо изученным, однако уже сейчас понятно, что в его развитии участвуют разнообразные механизмы, среди которых ведущую

роль играет подавление костного ремоделирования. Поскольку костная резорбция требуется для заживления раны, в том числе после экстракции зуба или других вмешательств, затрагивающих кость, ее подавление лекарственными препаратами может приводить к замедлению или даже нарушению заживления. Косвенно эту теорию подтверждает рост частоты МОНЧ параллельно с увеличением дозы антирезорбтивных препаратов. С другой стороны, остеонекроз челюсти не встречается при других состояниях, сопровождающихся замедлением костного метаболизма. Более того, в очагах пораженных тканей пациентов с МОНЧ не находят признаков снижения костного обмена [16]. Следовательно, в развитии МОНЧ участвуют и другие факторы.

Возможную роль могут играть врожденные или приобретенные нарушения иммунной системы. В частности, на моделях мышей в очагах остеонекроза челюсти было продемонстрировано значимое подавление регуляторных Т-лимфоцитов и активация Т-клеток, продуцирующих провоспалительный

**Таблица 2.** Факторы риска развития остеонекроза челюсти на антирезорбтивной терапии

| Общие                                                                                                                                                                                                             | Заболевания и прием лекарств                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Пол (женщины).</li> <li>Возраст (65 лет и старше).</li> <li>Курение</li> </ul>                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Рак молочной железы.</li> <li>Рак предстательной железы.</li> <li>Миелома.</li> <li>Диализ.</li> <li>Терапия эритропоэтином.</li> <li>Сахарный диабет.</li> <li>Гипотиреоз.</li> <li>Прием глюкокортикоидов/химиотерапия</li> </ul> |
| Связанные с антирезорбтивной терапией                                                                                                                                                                             | Связанные с ротовой полостью                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Путь введения (парентеральный)<sup>1</sup>.</li> <li>Продолжительность лечения<sup>2</sup>.</li> <li>Доза БФ.</li> <li>Введение препарата сразу после процедуры</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Плохая гигиена полости рта.</li> <li>Стоматологические процедуры.</li> <li>Анатомические особенности челюсти</li> </ul>                                                                                                             |

**Примечание:**<sup>1</sup> — поскольку больше используется в онкологии;<sup>2</sup> — при остеопорозе доказано в отношении деносуема

интерлейкин-17 [17]. Другие гипотезы включают роль воспаления или инфекции, подавления ангиогенеза, а также генетическую предрасположенность. Тот факт, что МОНЧ развивается не только при приеме БФ, но и при применении деносуема, говорит об общих патогенетических механизмах МОНЧ при их применении. Более подробно современные представления о патогенезе развития МОНЧ описаны в ряде литературных обзоров [5, 18].

**ФАКТОРЫ РИСКА И ТРИГГЕРЫ МОНЧ**

Для профилактики и раннего выявления МОНЧ важно знать его факторы риска, суммированные на основе ряда обзоров [6, 8, 18–20] в табл. 2. Дозы антирезорбтивной терапии, используемые при лечении остеопороза, несут значительно меньший риск по сравнению с другими, более тяжелыми заболеваниями, требующими больших доз. В целом более 90% всех случаев МОНЧ описано у онкологических больных, получающих дозы БФ, в 6–10 раз превышающие те, что применяются при остеопорозе. Продолжительность лечения БФ также играет меньшую роль при остеопорозе, поскольку в целом риск значительно меньше. Так, в продленной фазе исследования HORIZON при продолжительности лечения золедроновой кислотой до 9 лет не отмечено повышения риска МОНЧ [21]. Вместе с тем в открытой фазе исследования FREEDOM, продленного до 10 лет, риск МОНЧ повышался параллельно продолжительности лечения деносуемом: 0,04% после 3 лет, 0,06% после 5 лет и 0,44% после 10 лет лечения [22]. Дополнительно к этому обсуждалась возможная роль маркеров резорбции (С-ТХ) в прогнозировании риска МОНЧ, однако систематический обзор не подтвердил их важность при остеонекрозе нижней челюсти [23]. Безусловно, интернисту следует обращать внимание на наличие у пациента модифицируемых факторов риска МОНЧ, таких как плохая гигиена полости рта и курение. Важной рекомендацией также может быть планирование вмешательства так, чтобы по времени оно не совпадало с введением антирезорбента.

В большинстве случаев (61,7%) триггером развития МОНЧ служит экстракция зуба [24]. Риск развития МОНЧ после удаления зуба у пациентов с остеопорозом, получающих БФ, варьирует от 0 до 0,15% [25], у получающих деносуема — значительно выше — 1% [26]. Существенно реже в качестве триггеров выступают другие хирургические вмешательства (7,2%) и имплантация зубов (3,9%). Определенную роль играют периодонтит (5,0%) и давление протезов (7,4%). Около 15% всех случаев МОНЧ развиваются спонтанно [24].

Важную роль экстракции зуба в развитии остеонекроза челюсти подтвердило южнокорейское когортное исследование, выполненное на национальной базе данных пациентов с остеопорозом, которое показало увеличение риска в 5,89 раза. При этом имплантация зубов не сопровождалась повышением риска. Поскольку не все пациенты с остеопорозом в этом исследовании получали антирезорбтивную терапию, авторам удалось продемонстрировать развитие остеонекроза челюсти и без имплантации у 0,17% пациентов с остеопорозом, не получающих БФ [27].

**ПРОФИЛАКТИКА МОНЧ**

Проведенные к настоящему времени исследования доказали, что следующие мероприятия, проведенные до начала антирезорбтивной терапии, существенно снижают риск МОНЧ [28].

1. Санация полости рта и своевременное проведение инвазивных процедур высокого риска (удаление зубов с плохим прогнозом, лечение гингивита, подгонка протезов и др.). В некоторых случаях может понадобиться и диагностическое рентгенографическое исследование. Важно вовремя выявлять очаги острой и потенциальной инфекции, подвижность зубов, периодонтит, кариес, периапикальную патологию, фрагментированные корни зубов, нестабильность зубных протезов и др. Таким образом, становится очевидным, что для решения всех этих проблем перед началом антирезорбтивной терапии пациенты, особенно с факторами риска МОНЧ, должны быть осмотрены стоматологом.

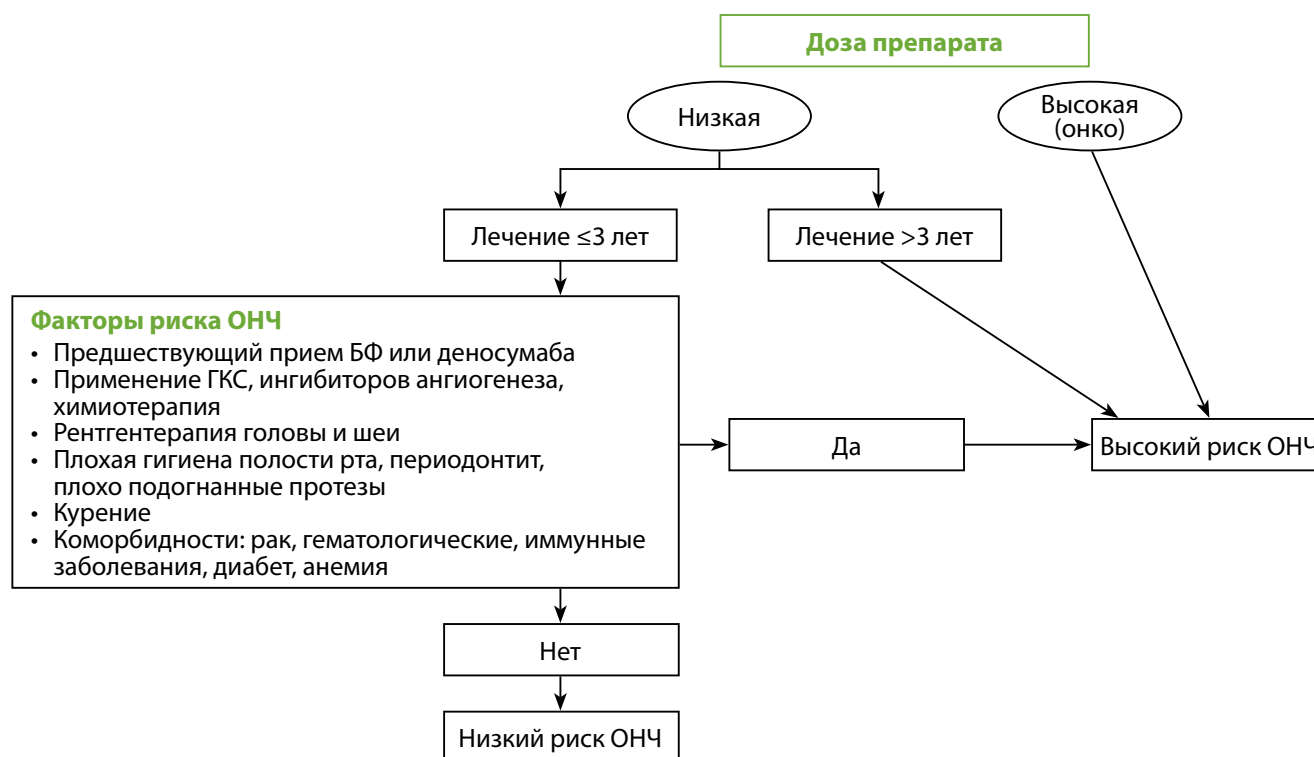


Рис. 1. Определение риска развития остеонекроза челюсти при антирезорбтивной терапии.

Примечание. ОНЧ — остеонекроз челюсти; ГКС — глюкокортикостероиды.

2. Обучение пациентов: обсуждение шансов развития МОНЧ, факторов риска, признаков МОНЧ, рекомендации по гигиене полости рта, отказу от курения.

На фоне антирезорбтивной терапии помогут снизить риск развития МОНЧ профилактическая чистка зубов, своевременное пломбирование зубов, проведение нетравматичных процедур и протезирование без фиксации в кости, а также обучение пациента принципам гигиены полости рта [28]. Кокрейновский обзор продемонстрировал одно открытое рандомизированное исследование, предоставившее некоторые доказательства того, что у лиц, принимающих внутривенные БФ по поводу продвинутых форм рака, стоматологические осмотры с интервалом 3 мес и профилактическое лечение могут быть более эффективными для снижения частоты МОНЧ, чем стандартное лечение [29].

Стоматологические вмешательства у пациента на антирезорбтивной терапии считаются опасными у онкологических пациентов, поскольку они получают более высокие дозы антирезорбентов и имеют другие факторы риска МОНЧ (рис. 1). У них рекомендуется избегать процедур, основанных на прямой травме костной ткани, в частности, имплантации зубов. Вместе с тем при необходимости (сломан зуб, прогрессирующий периодонтит и др.) операции должны по возможности выполняться более щадящими способами. Например, удаление только коронки зуба и лечение оставшихся корней [6]. Рекомендуется проводить такие операции с участием эксперта, а при неотложных операциях использовать антибиотики [19].

У пациентов с низким риском МОНЧ, к числу которых относятся большинство пациентов с остеопорозом, элективная денто-альвеолярная хирургия не противопоказана. Важным аспектом профилактики МОНЧ служит техника выполнения экстракции зуба, когда предпочтительными вмешательствами являются удаление зуба

с поднятием слизисто-надкостничного лоскута, альвеолэктомией, сглаживанием краев кости, мобилизацией лоскута и первичным закрытием альвеолы без натяжения с наложением тугих швов [8].

Возможность имплантации зубов пациентам с низким риском МОНЧ (рис. 1) широко обсуждается, но для окончательного заключения в настоящее время данных явно недостаточно. Ряд исследователей считают, что необходима осторожность, особенно при длительном приеме антирезорбентов при остеопорозе или у получающих глюкокортикоиды. По сравнению с остеонекрозом другой этиологии для МОНЧ характерно позднее развитие изменений — более 12 мес после имплантации, и часто в местах, где имплантат был поставлен до начала антирезорбтивной терапии. Кроме того, особенностью МОНЧ считается полная несостоятельность имплантата, при которой его остеоинтеграция поддерживается в пределах секвестра [6]. Вместе с тем проблема с имплантацией зубов стоит не так остро, как с экстракцией зуба, и даже описаны случаи успешной имплантации зубов в месте ранее излеченного МОНЧ [30, 31].

Также остается нерешенным вопрос о профилактическом назначении антибактериальной терапии при стоматологических вмешательствах у пациентов, принимающих антирезорбенты. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов не указывает на ее необходимость [6]. Другие специалисты считают, что все пациенты, подвергающиеся инвазивному стоматологическому вмешательству, до и после процедуры должны получать антибиотики, поскольку развитие МОНЧ может быть обусловлено подлежащей инфекцией в большей степени, чем самим вмешательством [8]. Хотя консенсус отсутствует, большинство экспертов рекомендуют антибиотики широкого спектра действия: амоксициллин/клавулановая кислота, а также клиндамицин или метронидазол в комбинации или в качестве монотерапии [19].

Вопрос о необходимости отмены БФ перед проведением денто-альвеолярного вмешательства у пациента, получающего антирезорбтивные препараты, также остается открытым. Экспертами подчеркивается приоритет антирезорбтивной терапии не только у пациентов с раком, поскольку она уменьшает боль и развитие тяжелых проявлений и осложнений заболевания и/или его лечения, но и у пациентов с остеопорозом, когда антирезорбенты эффективно снижают риск переломов [6].

В 2009 г. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов рекомендовала прекратить прием пероральных БФ на 3 мес до и после инвазивной стоматологической операции [32]. Двумя годами позже Американская стоматологическая ассоциация (American Dental Association) не рекомендовала перерыв в лечении, если пациент получил низкую кумулятивную дозу БФ (менее 2 лет) [7]. В том же году FDA не рекомендовала прекращение приема пероральных БФ перед инвазивными стоматологическими вмешательствами. Более поздняя публикация (2015 г.) международной группы по МОНЧ [5] рекомендует прекращение антирезорбтивной терапии при обширных хирургических операциях в полости рта и наличии факторов риска. Все эти заключения формулировались преимущественно на основе личного опыта, а также данных описаний клинических случаев и рандомизированных исследований низкого качества. Показательно, что эксперты Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов не смогли достичь консенсуса и сформулировать свои рекомендации касательно необходимости перерыва в лечении БФ при инвазивных стоматологических процедурах. Те, кто возражают против «лекарственных каникул», приводят довольно убедительные основания, включающие высокий риск переломов при отмене лечения, факт наличия у пациентов других важнейших факторов риска (рак, курение, воспаление, прием химиотерапии и стероидов и др.) [6]. Немаловажно и то, что БФ накапливаются в костной ткани и перерыв в их введении в течение более-менее обозримого периода не может быстро привести к активации костного обмена. Вероятно, в ближайшее время будут сформулированы более четкие, обоснованные и последовательные рекомендации. В 2022 г. опубликован систематический обзор и метаанализ 8 исследований, включавших 6808 пациентов, которым производилась экстракция зуба

или другое хирургическое вмешательство в полости рта: 4847 человек в период «лекарственных каникул» и 1961 человек в период контроля, которые продолжали лечение антирезорбтивными препаратами. В анализ включены только наблюдательные исследования и исследования с вмешательствами. Описания отдельных случаев и серий случаев не включались. Метаанализ показал, что влияние «лекарственных каникул» на развитие МОНЧ было статистически незначимым:  $OR=0,73$  (95% ДИ 0,51–1,06) [33].

И если необходимость перерыва в лечении БФ перед стоматологической процедурой обсуждается, то отмена, даже временная, деносуаба невозможна из-за фармакокинетики препарата. Как известно, в отличие от БФ он не реагирует непосредственно с костной тканью и не накапливается в ней. Обратимость действия деносуаба может стать причиной не только потери достигнутого эффекта после его отмены (так называемый ребаунд-эффект), но и приводить к развитию новых переломов позвонков, в том числе множественных [34]. С учетом изложенного стоматологические процедуры рекомендуется проводить примерно через 3–4 мес от последнего введения деносуаба, а в последующем препарат вводить через 6–8 нед после операции [6].

## ЛЕЧЕНИЕ МОНЧ

Цели лечения МОНЧ включают борьбу с инфекцией и болью, а также предупреждение прогрессирования и появления новых очагов некроза кости. Спектр применяемых способов лечения включает медикаментозные, физиотерапевтические и хирургические методы (табл. 3). Систематический обзор показал, что консервативная терапия малоэффективна, поэтому предпочтительны операции по удалению некротизированной кости и/или окружающей здоровой кости [36]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что хирургическое иссечение некротизированной кости у пациентов на любой стадии МОНЧ может эффективно устранять симптомы, способствовать заживлению слизистой и предотвращать дальнейшее прогрессирование процесса. Более того, нехирургическая тактика может способствовать прогрессированию. В связи с этим Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов рекомендует раннее оперативное лечение на любой

**Таблица 3.** Методы лечения медикаментозного остеонокроста челюсти (по [35])

| Медикаментозная терапия                                                                                                                                                                   | Хирургическое лечение                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антисептики.</li> <li>• Антибиотики.</li> <li>• Обезболивающие.</li> <li>• Прекращение приема антирезорбентов.</li> <li>• Терипаратид</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поверхностная остеопластика.</li> <li>• Зубочелюстно-альвеолярное выскабливание.</li> <li>• Секвестрэктомия.</li> <li>• Резекция кости (краевая или сегментарная)</li> </ul> |
| <b>Биостимуляция</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Озонотерапия.</li> <li>• Лазеротерапия.</li> <li>• Гипербарическая оксигенация</li> </ul>                                   |                                                                                                                                                                                                                       |

**Таблица 4.** Что должен знать клиницист, наблюдающий пациентов с остеопорозом, о профилактике и предупреждении прогрессирования медикаментозного остеонекроза челюсти

МОНЧ значительно реже встречается у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию остеопороза, по сравнению с онкологическими больными. Риск развития МОНЧ после экстракции зуба составляет 0–0,15% у пациента на БФ и 1% — на деносумабе, что существенно превышает риск переломов у пациентов с остеопорозом. Опасность развития МОНЧ не должна быть причиной отказа от антирезорбтивной терапии остеопороза.

Перед началом антирезорбтивной терапии необходимо рекомендовать пациенту консультацию стоматолога для санации полости рта и проведения плановых инвазивных денто-альвеолярных вмешательств. Особое внимание следует уделять пациентам с факторами риска МОНЧ: старший возраст, женский пол, курение, плохое состояние полости рта (кариес, плохо подогнанные протезы, пародонтит и др.), наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, химиотерапия и лечение глюкокортикоидами.

Перед началом антирезорбтивной терапии рекомендуется провести беседу с пациентом с обсуждением шансов развития МОНЧ, факторов риска и признаков МОНЧ, важности гигиены полости рта, регулярной профилактической чистки зубов. Мотивировать пациента к отказу от курения. Напомнить о важности регулярных визитов к стоматологу, своевременного обращения с проблемами в ротовой полости и необходимости сообщать стоматологу о приеме терапии остеопороза.

При необходимости стоматологического вмешательства вопрос о перерыве в лечении БФ решать индивидуально с учетом факторов риска МОНЧ. Поскольку к настоящему времени нет убедительных доказательств преимущества «лекарственных каникул» в отношении развития МОНЧ, у большинства пациентов с остеопорозом и низким риском МОНЧ перерыв в лечении не потребуется.

Не рекомендуется совмещать по времени введение антирезорбента и инвазивное стоматологическое вмешательство.

Наиболее высок риск развития МОНЧ при приеме деносумаба, но при этом отмена препарата невозможна. Поэтому с учетом фармакокинетики деносумаба рекомендуется проводить стоматологическое вмешательство на 3–4 мес после его введения, а возобновлять лечение через 6–8 нед после процедуры.

При консультировании пациентов с остеопорозом, получающих антирезорбтивную терапию, полезно задавать вопросы о состоянии полости рта (наличие боли в области челюсти, зубной боли, боли в проекции пазух носа, сенсорных нарушениях, отека в области челюсти, выпадение зубов) и при выявлении этих симптомов рекомендовать неотложную консультацию стоматолога и полоскание полости рта 0,12% раствором хлоргексидина 3 раза в день.

При развитии МОНЧ и отсутствии противопоказаний возможно применение костно-анаболической терапии терипаратидом в составе комплексного лечения МОНЧ

стадии, особенно у пациентов, не ответивших на консервативную терапию, а также у тех, у кого регистрируется быстрое клиническое и/или рентгенологическое прогрессирование и у кого при обращении сразу отмечена продвинутая стадия МОНЧ [6]. Европейская группа по МОНЧ также считает, что оперировать надо на любой стадии МОНЧ, при этом шире применяя визуализационные методы для определения распространенности некроза [8].

Вместе с тем многоцентровое клиническое исследование показало, что операции по резекции некротизированной кости, иногда с окружающей здоровой костью, эффективны только при 2-й стадии МОНЧ [37]. Таким образом, важнейшими принципами ведения пациентов с МОНЧ являются ранняя диагностика и раннее вмешательство.

Систематический обзор заключил, что имеющихся доказательств недостаточно для того, чтобы утверждать или опровергать пользу любого из апробированных на настоящее время вмешательств, направленных на лечение МОНЧ: лазерная терапия, концентрат тромбоцитов, терипаратид, гипербарическая оксигенация, аппликации озона, консервативные протоколы, определенные хирургические техники [38]. Кокрейновский обзор 2022 г. [29] подтвердил этот вывод.

#### КОСТНО-АНАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МОНЧ

Логично предположить, что костно-анаболическая терапия остеопороза, в частности терипаратид, может оказаться полезной в ведении пациентов с МОНЧ, поскольку она приводит к увеличению количества и активности остеобластов, что сопровождается нарастанием костной массы и улучшением микроархитектоники костной ткани [39].

К 2021 г. было опубликовано 111 случаев, описывающих лечение пациентов с МОНЧ терипаратидом, которые были объединены в систематический обзор на основе 26 публикаций. Большинство включенных пациентов (82%) составили женщины, средний возраст 76,54 года. 76,5% получали лечение в связи с остеопорозом. В 98,1% случаев МОНЧ развился на фоне приема БФ, в 61,7% — триггером была экстракция зуба. В 61,3% случаев у пациента была диагностирована 2-я стадия МОНЧ. Все получали лечение терипаратидом в среднем на 5-м месяце МОНЧ: в 45,1% случаев это была монотерапия терипаратидом, в остальных случаях проводилась комбинированная терапия, включавшая оперативное лечение, антибиотико- и лазеротерапию. Продолжительность наблюдения составила 8,7 мес. Излечение отмечалось у 59,5% пациентов, получавших монотерапию терипаратидом, но вероятность полного излечения была выше при комплексном лечении: ОШ 1,21 (95% ДИ 1,40–1,39;  $p < 0,010$ ). Еще одним

важным выводом было то, что эффективность терипаратида была выше при стадии 1 по сравнению со стадией 3 [40].

В целом приведенный выше анализ литературы свидетельствует о том, что многие аспекты профилактики, диагностики и лечения МОНЧ остаются плохо разработанными, несмотря на продолжающееся накопление клинических данных. Это подтверждают результаты систематического обзора клинических рекомендаций, посвященного этому вопросу, который продемонстрировал их плохое качество и низкую клиническую ценность [41].

Следует отметить, что в последние годы отмечается тенденция к снижению частоты МОНЧ. Это подтвердило 9-летнее наблюдение (2009–2018 гг.) пациентов с продвинутым раком и миеломой в Северо-Западной Италии. Анализ показал, что с 2009 по 2015 гг. число новых случаев МОНЧ было стабильным и составляло в среднем 51,3 случая в год. В следующие три года (2016–2018) число новых случаев снизилось до 33,3 случая в год. Авторы считают причиной этого внимание клиницистов к проблеме МОНЧ и нежелание стоматологов выполнять инвазивные процедуры у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты [42].

На основании вышеизложенного мы сформулировали рекомендации для врача, занимающегося лечением пациентов с остеопорозом, по предупреждению развития и прогрессирования остеонекроза челюсти (табл. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МОНЧ — редкое, но довольно серьезное осложнение антирезорбтивной терапии. У пациентов с остеопорозом оно встречается существенно реже, чем при лечении онкологических заболеваний, что объясняется меньшими дозами применяемых препаратов и меньшей частотой других важных факторов риска, таких как химиотерапия, прием глюкокортикоидов, тяжелые коморбидности и др. Риск остеопорозных переломов существенно превышает риск МОНЧ, поэтому отказ от антирезорбтивной терапии из-за опасности МОНЧ, в том числе у пациентов с высоким риском его развития, не обоснован и не приемлем. Существенная роль в профилактике МОНЧ принадлежит врачу-клиницисту, который ведет пациента с остеопорозом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677–692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–1956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115–1117. doi: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1).
- Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):959–963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010>.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.
- Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *J Am Dent Assoc*. 2011;142(11):1243–1251. doi: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>.
- Schiødt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis*. 2019;25(7):1815–1821. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13160>.
- Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-related osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–2290. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>.
- Hallmer F, Andersson G, Götrick B, et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(6):477–485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.015>.
- Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in Benign and malignant diseases: A critical review organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1441–1460. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532–1543. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341–1347. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>.
- Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, et al. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017;47(1):45–50. doi: <https://doi.org/10.5624/isd.2017.47.1.45>.
- Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010;123(11):1060–1064. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.04.033>.
- Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone*. 2009;45(5):843–852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.011>.
- Kikuri T, Kim I, Yamaza T, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res*. 2010;25(7):1668–1679. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.37>.
- Kuroshima S, Al-Omari FA, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. *Genesis*. 2022;60(8-9):e23500. doi: <https://doi.org/10.1002/dvg.23500>.
- Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>.
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>.

21. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
22. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-30139](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-30139)
23. Lorenzo-Pousa A, Perez-Sayans M, Gonzalez-Palanca S, et al. Biomarkers to predict the onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;107(5):0-0. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.22763>
24. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
25. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, et al. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):922-932. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>
26. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2443-2452. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01965>
27. Ryu JI, Kim HY, Kwon YD. Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32(4):437-447. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.13713>
28. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-120. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn554>
29. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7(7):CD012432. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3>
30. Kim JW, Baik J, Jeon JH. Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016;42(3):157-161. doi: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.3.157>
31. Lee JY, Park JU, Lee SY. Successful new dental implant installation in a healed site of medication-related osteonecrosis of the Jaw: A case report. *J Oral Implantol.* 2023;49(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-20-00295>
32. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):2-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
33. Aboalela AA, Farook FF, Alqahtani AS, et al. The effect of antiresorptive drug holidays on medication-related osteonecrosis of the Jaw: A systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2022;14(10):e30485. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.30485>
34. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105(5):11-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
35. Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer.* 2022;30(8):6429-6440. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06940-8>
36. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al. A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-1057. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.016>
37. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2022-2029. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3191>
38. Goker F, Grecchi E, Grecchi F, et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(6):2662-2673. doi: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202103\\_25430](https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_25430)
39. Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *Womens Health (Lond).* 2007;3(2):243-253. doi: <https://doi.org/10.2217/17455057.3.2.243>
40. Dos Santos Ferreira L, Abreu LG, Calderipe CB, et al. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2449-2459. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06078-z>
41. Barrette LX, Suresh N, Salmon MK, et al. Assessment of clinical guidelines for medication-related osteonecrosis of the jaw: current status and future directions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;134(6):717-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.06.014>
42. Fusco V, Cabras M, Erovigni F, et al. A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(4):e466-e473. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.24318>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

**Лесняк Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор [**Olga M. Lesnyak**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 190068 г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30 [address: 30, Bolshaya Pod'yacheskaya street, 190068 St.Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; Researcher ID: J-5512-2013; Scopus Author ID: 191219-003211; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: [olga.m.lesnyak@yandex.ru](mailto:olga.m.lesnyak@yandex.ru)

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 08.04.2023. Одобрена к публикации: 02.05.2023.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Лесняк О.М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Lesnyak OM. Osteonecrosis of the jaw on antiresorptive therapy of osteoporosis: prevention, diagnosis, patient management. *Osteoporosis and bone diseases.* 2022;26(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>

# РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА ПЕРВОГО РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЧАСТОТЫ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ



© Т.Л. Каронова<sup>1</sup>, К.А. Головатюк<sup>1\*</sup>, А.А. Михайлова<sup>1</sup>, Л.А. Суплотова<sup>2</sup>, Е.А. Трошина<sup>3</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Обоснование.** Несмотря на активное изучение роли дефицита витамина D в развитии различных заболеваний, наличие мер профилактики и лечения, направленных на коррекцию статуса витамина D, проблема широкой распространенности низкого уровня 25(OH)D среди всех слоев населения остается нерешенной.

**Цель.** Оценить частоту дефицита и недостатка витамина D среди взрослого населения, проживающего в регионах РФ, расположенных в широтах от 45° до 70°, а также провести анализ качества жизни в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови и факторов, определяющих риск развития дефицита витамина D.

**Материалы и методы.** Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по методу перечисленных срезов с участием 499 субъектов в период с октября 2021 г. по март 2022 г.

**Результаты.** По данным исследования, 69,14% добровольцев имели недостаток или дефицит витамина D. Встречаемость дефицита витамина D осенью 2021 г. была более выражена, чем осенью 2020 г. (+7%). Статистически значимых различий в частоте дефицита витамина D в регионах РФ не получено. Выявлены различия в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от пола субъектов ( $p=0,002$ ): лица мужского пола имели дефицит витамина D в 43,72% случаев, а недостаток и дефицит витамина D — в 75,7%, частота дефицита витамина D в женской популяции была меньше и составила 30,95%, а недостатка и дефицита витамина D — 62,7%. Помимо этого, наиболее часто дефицит витамина D встречался у молодых людей в возрастной подгруппе 18–25 лет (56,10%), где недостаток или дефицит витамина D с учетом статистического «взвешивания» были выявлены у 81,72% субъектов. Обобщенный дискриминантный анализ показал, что наибольший вклад в различия между совокупностями наличия/отсутствия недостатка или дефицита витамина D вносят употребление газированных напитков, масса тела, возраст, образование, семейное положение и употребление молочных продуктов.

**Заключение.** В настоящее время сохраняется высокая встречаемость дефицита витамина D на территории РФ, при этом различия в статусе витамина D между северными и южными регионами нет. Мужской пол и молодой возраст (до 25 лет) являются факторами высокого риска развития дефицита и недостатка витамина D. Широкий спектр функций витамина D в организме человека обуславливает необходимость коррекции недостатка и дефицита, а также профилактики их развития.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** витамин D; 25(OH)D; дефицит и недостаток; факторы риска.

## THE FIRST RUSSIAN MULTICENTER NON-INTERVENTIONAL REGISTRY PHASE III STUDY OF VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY PREVALENCE AMONG ADULTS IN RUSSIAN FEDERATION

© Tatiana L. Karonova<sup>1</sup>, Ksenia A. Golovatyuk<sup>1\*</sup>, Arina A. Mikhaylova<sup>1</sup>, Liudmila A. Suplotova<sup>2</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>3</sup>, Liudmila Y. Rozhinskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**Background.** Numerous studies have demonstrated the vitamin D role in the occurrence and development of various diseases. Despite the current treatment and prevention strategies, the problem of vitamin D deficiency prevalence among all the population segments remains unsolved.

**Aim.** To assess the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among adult population living in the regions of the Russian Federation located at latitudes from 45° to 70°, as well as to analyze the life quality depending on the 25(OH)D serum level and determine the major associated risk factors for vitamin D deficiency.

**Materials and methods.** The Russian multicenter, non-interventional, cross-sectional registry study was conducted from October 2021 to March 2022 and included 499 participants.



**Results.** According to the study, 69.14% of the participants had a vitamin D insufficiency or deficiency. The overall prevalence of vitamin D deficiency in autumn 2021 was higher than in autumn 2020. There were no significant differences in the prevalence of vitamin D deficiency among the Russian Federation regions. The 25(OH)D serum level depending on the sex of the participants was significantly different ( $p=0.002$ ). Males had vitamin D deficiency in 43.72% of cases, and vitamin D insufficiency and deficiency in 75.7%. At the same time, the prevalence of vitamin D deficiency among the female was lower and amounted to 30.95%, while vitamin D insufficiency and deficiency — in the 62.7% of cases. In addition, vitamin D deficiency was most common in young adults in the age subgroup of 18–25 years (56.10%): the vitamin D insufficiency or deficiency was detected in 81.72% of participants by the statistical weighting methods. Generalized discriminant analysis showed that the biggest contributors to differences between presence and absence of vitamin D insufficiency or deficiency were the following: carbonated beverage consumption, weight, age, education, marital status, and dairy consumption.

**Conclusion.** Currently, there is a high prevalence of vitamin D deficiency in the Russian Federation, while there is no difference in the 25(OH)D serum level between the northern and southern regions. Male sex and young age (up to 25 years) are a high risk group for developing vitamin D insufficiency and deficiency. A wide range of vitamin D biological functions highlights the necessity of vitamin D insufficiency and deficiency treatment and prevention.

**KEYWORDS:** vitamin D; 25(OH)D; insufficiency and deficiency; risk factors.

## ОБОСНОВАНИЕ

Широкая встречаемость дефицита витамина D во многих странах представляет собой глобальную нерешенную проблему [1]. Это обусловлено тем, что дефицит этого нутриента показал значимую роль в патогенезе не только заболеваний скелета и нарушений регуляции фосфорно-кальциевого обмена, но и многих социально значимых болезней, в числе которых сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые, онкологические и аутоиммунные заболевания, острые респираторные вирусные инфекции и другие [2–5]. Несмотря на активное изучение факторов риска, разработку мер профилактики и лечения недостатка и дефицита витамина D, включая клинические рекомендации Российской Федерации (РФ) [6] и мировых сообществ [7], проблема широкой распространенности низкого уровня 25(OH)D среди всех слоев населения остается нерешенной.

Географическое расположение в северной широте выше 35 параллели большей части РФ предопределяет наличие дефицита витамина D во многих регионах за счет особенностей инсоляции, небольшого количества солнечных дней, средней годовой температуры [8–10]. Также в большинстве продуктов питания отмечается низкое содержание витамина D [11], что может вносить дополнительный вклад в повышение риска возникновения его дефицита. Ранее были опубликованы результаты первого (март–май 2020 г.) и второго (октябрь–ноябрь 2020 г.) этапов многоцентрового исследования оценки частоты дефицита и недостатка витамина D в 10 регионах РФ (Москва, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Заполярье (Мурманск и Архангельск), Екатеринбург, Тюмень, Кызыл, Владивосток, Норильск, Новосибирск) с включением 996 лиц. По результатам проведенного анализа установлено, что 72,1% обследованных имели дефицит и недостаток витамина D, при этом были выявлены статистически значимые различия между периодами исследования. Так, весной недостаток или дефицит витамина D наблюдались у 84,2% участников, осенью — у 62,4%. Кроме того, в ходе исследования было обнаружено, что наиболее низкая обеспеченность витамином D наблюдалась у лиц мужского пола и у молодых людей в возрасте 18–25 лет по сравнению с другими возрастными группами [12].

Третий этап наблюдательного исследования (NoAQ-01/21) был разработан с целью изучения встречаемости недостатка и дефицита витамина D с учетом особенностей популяции в период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ). Такой выбор во многом связан с результатами исследований последних двух лет, которые продемонстрировали вклад дефицита витамина D в заболеваемость, тяжелое течение и прогноз COVID-19 [13–15], а терапия витамином D в дополнение к основной терапии оказала влияние на клинико-лабораторные показатели по сравнению с плацебо или отсутствием терапии [16–19]. Полученные результаты во многом доказывают наличие у этого нутриента как классических эффектов, так и иммуномодулирующих свойств за счет участия в клеточном и гуморальном ответе [20, 21].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту дефицита и недостаточности витамина D среди взрослого населения, проживающего в регионах РФ, расположенных в широтах от 45° до 70°, а также провести анализ качества жизни в зависимости от уровня обеспеченности 25(OH)D в сыворотке крови и факторов риска развития дефицита витамина D.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Исследование проводилось на базе медицинских офисов компании ООО «Инвитро» в 11 городах 10 регионов Российской Федерации: Москве, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Тюмени, Новосибирске, Кызыле, Норильске, Владивостоке, Мурманске и Архангельске.

**Время проведения.** Октябрь 2021 г. — март 2022 г.

### Изучаемые популяции

В рамках обсуждаемого этапа исследования планировалось участие не более 500 добровольцев. Всего в популяции участников данного исследования в возрасте от 18 до 50 лет планировалось следующее распределение: мужчины — 248 (49,6%), женщины — 252 (50,4%), Группа 1 (18–30 лет) — 126 участников, Группа 2 (31–40 лет) — 202 участника, Группа 3 (41–50 лет) — 172 участника.

Распределение по возрасту и полу в исследовании соответствовало таковому в общей популяции.

### Критерии включения в исследование

1. Добровольное согласие, мужской и женский пол, возраст от 18 до 50 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия.
2. Масса тела свыше 45 кг и не более 100 кг включительно.
3. Наличие подписанной Формы информированного согласия на участие в исследовании.
4. Условное здоровье (пациенты сообщили при даче информированного согласия об отсутствии сопутствующих заболеваний в стадии обострения, тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, острых воспалительных заболеваний или хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения на момент скрининга, инвалидности, операций на органах ЖКТ).

### Критерии не включения

1. Участие в настоящее время в каком-либо другом клиническом исследовании.
2. Прием добровольцем лекарственных средств или биологически активных добавок, содержащих витамин D в форме монопрепаратов или комбинаций витамина D с кальцием.
3. Клинические признаки синдрома мальабсорбции на момент скрининга (например, диарея, боли в животе, астеновегетативный синдром и т. д.).
4. Беременность или период грудного вскармливания.
5. Неспособность добровольца, по мнению сотрудника исследовательского центра, выполнить условия данного исследования.
6. Прочие условия, которые, по мнению сотрудника исследовательского центра, препятствуют включению добровольца в исследование.

### Дизайн исследования

Данное исследование представляло собой третий этап Российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по методу поперечных срезов. Первичная конечная точка включала в себя оценку уровня 25(ОН)D в сыворотке крови добровольцев в различных географических регионах проживания. По сравнению с первым и вторым периодами исследования (AQ-01/20) [12], целью третьего этапа были не только мониторинг уровня обеспеченности витамином D, но и подробное изучение исследуемой популяции, анализ субпопуляций и факторов, оказывающих влияние на уровень 25(ОН)D. В связи с этим были определены следующие вторичные конечные точки: демографические характеристики участников исследования (пол и возраст), социально-экономический профиль участников (регион проживания, образование, статус занятости, количество дней нетрудоспособности за последние 12 мес), степень выраженности недостатка и дефицита витамина D в зависимости от региона, оценка факторов риска недостатка и дефицита витамина D (перенесенные заболевания, характер питания, прием лекарственных средств), клиническая симптоматика в зависимости от наличия дефицита витамина D и корреляции между клиническими симптомами и выраженностью дефицита витамина D,

потребление медицинских ресурсов участниками исследования за последние 12 мес в зависимости от наличия или отсутствия недостатка витамина D (количество амбулаторных визитов к врачу общей практики и специалистам, количество госпитализаций и перенесенных ОРВИ, наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) с указанием в случае положительного ответа степени тяжести, количества дней нетрудоспособности и количества дней госпитализации в связи с заболеванием COVID-19 за последний год), количество эпизодов и степень тяжести перенесенной НКИ за последний год в зависимости от наличия или отсутствия недостатка и дефицита витамина D и степени выраженности дефицита витамина D, качество жизни участников исследования в зависимости от наличия или отсутствия недостатка и дефицита витамина D с помощью опросника качества жизни AQoL-8D и их корреляция. Участников исследования включали последовательно на протяжении ограниченного периода времени после проведения анкетирования. Те пациенты, которые соответствовали критериям включения и исключения, проходили лабораторное обследование в условиях офисов компании ООО «Инвитро», расположенных в различных регионах страны.

### Анкетирование

Набор и анкетирование участников исследования проводились на базе исследовательских центров компании ООО «Инвитро». Данные собирались при помощи модифицированной анкеты и опросника качества жизни AQoL-8D, которые заполнялись добровольцами самостоятельно в исследовательских центрах «Инвитро» после подписания информированного согласия. Вся информация вносилась добровольцами самостоятельно при заполнении анкеты и не требовала подтверждения путем предоставления медицинской документации. Анкетирование включало следующие позиции: демографические характеристики (возраст и пол), сопутствующие хронические заболевания, субъективные клинические симптомы, которые могут быть потенциально связаны с дефицитом витамина D, характер питания, включающий информацию о потреблении молочных и мясных продуктов, кофе, а также газированных напитков, результаты лабораторных анализов (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови), текущие/продолжающиеся виды лечения/препараты. Контроль стратификации участников по возрасту и полу был осуществлен с помощью интегрированной электронной системы ввода данных и веб-рандомизации при заполнении электронной индивидуальной регистрационной карты.

В модифицированной анкете по выявлению факторов риска дефицита витамина D были выделены следующие позиции: социально-экономический профиль (регион проживания, образовательный уровень (высшее, среднее специальное, школа), статус занятости (работает, не работает, пенсионер)), суммарное количество дней нетрудоспособности за последние 12 мес, потребление добровольцем медицинских ресурсов за последние 12 мес, количество амбулаторных визитов к врачу общей практики и специалистам, количество госпитализаций и данные о перенесенных вирусных заболеваниях за последние 12 мес (количество перенесенных ОРВИ, перенесенная НКИ с указанием в случае положительного ответа степени тяжести, количества дней нетрудоспособности

и количества дней госпитализации в связи с заболеванием COVID-19 за последний год). Степень тяжести НКИ определялась со слов пациента, учитывались факт госпитализации и степень поражения легких по данным компьютерной томографии, если таковые были известны.

Качество жизни участников исследования оценивалось с помощью опросника качества жизни AqoL-8D [22], который содержит 8 доменов: «Независимость», «Боль», «Чувства», «Психическое здоровье», «Благополучие», «Психологическая адаптация», «Взаимоотношения» и «Самооценка». Первые три домена объединяются в супердомен «Физические показатели», последующие пять — в супердомен «Психические и социальные показатели». Результаты анкет AqoL-8D в зависимости от отсутствия или наличия недостатка и дефицита витамина D были оценены в соответствии с алгоритмом AqoL-8D, описанным на официальной странице ресурса.

### Лабораторный анализ

Исследование 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом хемилюминесцентного иммунного анализа на микрочастицах в центрах ООО «Ин-витро» с использованием системы Abbott Alinity i с использованием реактивов фирмы Abbott. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов от 2015 г., дефицит витамина D определялся при 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни — равные и более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [6].

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии со стандартом ICH E9 («Статистические принципы для клинических исследований») и общими рекомендациями по биомедицинской статистике [23]. Размер выборки вычислялся с целью обеспечения достаточной точности при оценке качественных критериев. В качестве зависимой переменной использовалась дихотомическая переменная — «наличие или отсутствие недостаточности или дефицита витамина D». В качестве предикторов использовались все выявленные категориальные и количественные факторы. Метод многомер-

ного анализа был реализован с помощью специализированного программного обеспечения StatSoft® STATISTICA. Для сравнения групп по качественному признаку использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для первичной оценки наличия/отсутствия корреляции между основными факторами и первичной конечной точкой использовался корреляционный анализ Спирмена. Для статистического «взвешивания» использовалась информация о численности населения в зависимости от возраста и региона, представленная на сайте Федеральной службы по государственной статистике [24]. Использовались два метода обобщенного дискриминантного анализа: пошаговый метод с включением и общий метод, учитывающий все факторы без взаимодействия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

### Этическая экспертиза

Исследование проводилось согласно Протоколу, в строгом соответствии с Конституцией РФ, этическими принципами Хельсинкской декларации (1964), согласно международным стандартам ICH GCP Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека, и в соответствии с другими применимыми требованиями законодательства РФ. Протокол клинического исследования (NoAQ-01/21), версия 2.0 от 01 октября 2021, одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Характеристика выборки

В итоговый анализ третьего этапа исследования вошли данные 499 субъектов (252 женщин и 247 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет из 11 регионов Российской Федерации (Москвы, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Тюмени, Новосибирска, Кызыла, Норильска, Владивостока, Мурманска и Архангельска, представленных объединенно как Западное Заполярье). Распределение субъектов по регионам представлено в таблице 1.

**Таблица 1.** Распределение субъектов исследования по географическим регионам

**Table 1.** Distribution of study subjects by geographic region

| Географический регион                      | Женщины | Мужчины | Всего |
|--------------------------------------------|---------|---------|-------|
| Москва                                     | 24      | 26      | 50    |
| Ростов-на-Дону                             | 26      | 24      | 50    |
| Санкт-Петербург                            | 25      | 24      | 49    |
| Екатеринбург                               | 26      | 24      | 50    |
| Западное Заполярье (Архангельск, Мурманск) | 40      | 41      | 81    |
| Тюмень                                     | 26      | 24      | 50    |
| Новосибирск                                | 26      | 25      | 51    |
| Кызыл                                      | 15      | 14      | 29    |
| Норильск                                   | 20      | 19      | 39    |
| Владивосток                                | 24      | 26      | 50    |
| Всего в исследовании                       | 252     | 247     | 499   |

**Таблица 2.** Сводная таблица результатов исследования: уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови и распределение по географическим регионам**Table 2.** Summary study results: serum 25(OH)D level and the distribution by geographic regions

| Уровень 25(OH)D<br>в сыворотке крови | Географический регион |                |                 |              |                       |        |             |       |          |             |       |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------|-------------|-------|----------|-------------|-------|
|                                      | Москва                | Ростов-на-Дону | Санкт-Петербург | Екатеринбург | Западное<br>Заполярье | Тюмень | Новосибирск | Кызыл | Норильск | Владивосток |       |
| Дефицит                              | Абс.                  | 16             | 15              | 21           | 18                    | 19     | 22          | 25    | 14       | 17          | 19    |
|                                      | %                     | 32,00          | 30,00           | 42,86        | 36,00                 | 23,46  | 44,00       | 49,02 | 48,28    | 43,59       | 38,00 |
| Недостаточность                      | Абс.                  | 22             | 25              | 10           | 14                    | 25     | 16          | 15    | 8        | 12          | 12    |
|                                      | %                     | 44,00          | 50,00           | 20,41        | 28,00                 | 30,86  | 32,00       | 29,41 | 27,59    | 30,77       | 24,00 |
| Норма                                | Абс.                  | 12             | 10              | 18           | 18                    | 37     | 12          | 11    | 7        | 10          | 19    |
|                                      | %                     | 24,00          | 20,00           | 36,73        | 36,00                 | 45,68  | 24,00       | 21,57 | 24,14    | 25,64       | 38,00 |
| Недостаточность или дефицит суммарно | Абс.                  | 38             | 40              | 31           | 32                    | 44     | 38          | 40    | 22       | 29          | 31    |
|                                      | %                     | 76,00          | 80,00           | 63,27        | 64,00                 | 54,32  | 76,00       | 78,43 | 75,86    | 74,36       | 62,00 |
| Всего участников                     | Абс.                  | 50             | 50              | 49           | 50                    | 81     | 50          | 51    | 29       | 39          | 50    |

#### Результаты оценки первичной конечной точки (оценка уровня 25(OH)D в сыворотке крови добровольцев в различных географических регионах)

В исследовании проведена оценка частоты дефицита и недостатка витамина D в разных регионах РФ. Согласно данным анализа уровня 25(OH)D в сыворотке крови, 31,86% добровольцев имели недостаток витамина D, у 37,27% исследуемых диагностирован дефицит витамина D. У 69,14% добровольцев выявлен недостаток или дефицит витамина D. Медиана значений концентраций 25(OH)D в сыворотке крови участников по результатам исследования составила 23 [15; 32] нг/мл. Среднее значение концентрации в подгруппе участников с недостатком или дефицитом витамина D было 18,81 нг/мл, в подгруппе участников с нормаль-

ным уровнем обеспеченности — 43,23 нг/мл (медианы показателей составили 19,21 и 39,15 нг/мл соответственно).

При распределении по географическим регионам было выявлено, что процент исследуемых лиц с дефицитом витамина D колебался от 30,00 (Ростов-на-Дону) до 49,02 (Новосибирск), а доля субъектов с недостатком или дефицитом витамина D составила от 62,00% (Владивосток) до 78,43% (Новосибирск). Результаты оценки первичной точки в зависимости от географического региона приведены в таблице 2.

Распределение участников в данном исследовании по полу несколько отличается от распределения населения РФ в географических регионах. В связи с этим было выполнено статистическое «взвешивание» данных с анализом реального распределения по полу. В таблице 3

**Таблица 3.** Сводная таблица результатов исследования после «взвешивания» данных: уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови и распределение по географическим регионам**Table 3.** Summary study results table after «weighing» the data: serum 25(OH)D level and the distribution by geographic regions

| Уровень 25(OH)D в сыворотке крови    |      |        |                |                 |              |                       |        |             |       |          |             |               |
|--------------------------------------|------|--------|----------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------|-------------|-------|----------|-------------|---------------|
| Географический регион                |      | Москва | Ростов-на-Дону | Санкт-Петербург | Екатеринбург | Западное<br>Заполярье | Тюмень | Новосибирск | Кызыл | Норильск | Владивосток | По РФ в целом |
| Соотношение м:ж                      |      | 46:54  | 46:54          | 47:53           | 46:54        | 47:53                 | 48:52  | 47:53       | 48:52 | 47:53    | 48:52       | 46:54         |
| Дефицит                              | %    | 30,82  | 29,74          | 42,93           | 35,57        | 22,81                 | 43,93  | 48,84       | 47,38 | 43,98    | 37,50       | 36,76         |
| Недостаточность                      | %    | 43,82  | 49,36          | 20,38           | 28,23        | 31,26                 | 31,79  | 29,02       | 28,10 | 30,11    | 24,36       | 31,85         |
| Норма                                | %    | 25,36  | 20,89          | 36,69           | 36,20        | 45,94                 | 24,28  | 22,13       | 24,52 | 25,91    | 38,14       | 31,38         |
| Недостаточность или дефицит суммарно | %    | 74,64  | 79,11          | 63,31           | 63,80        | 54,06                 | 75,72  | 77,87       | 75,48 | 74,09    | 61,86       | 68,62         |
| Всего участников                     | Абс. | 50     | 50             | 49              | 50           | 81                    | 50     | 51          | 29    | 39       | 50          | 499           |

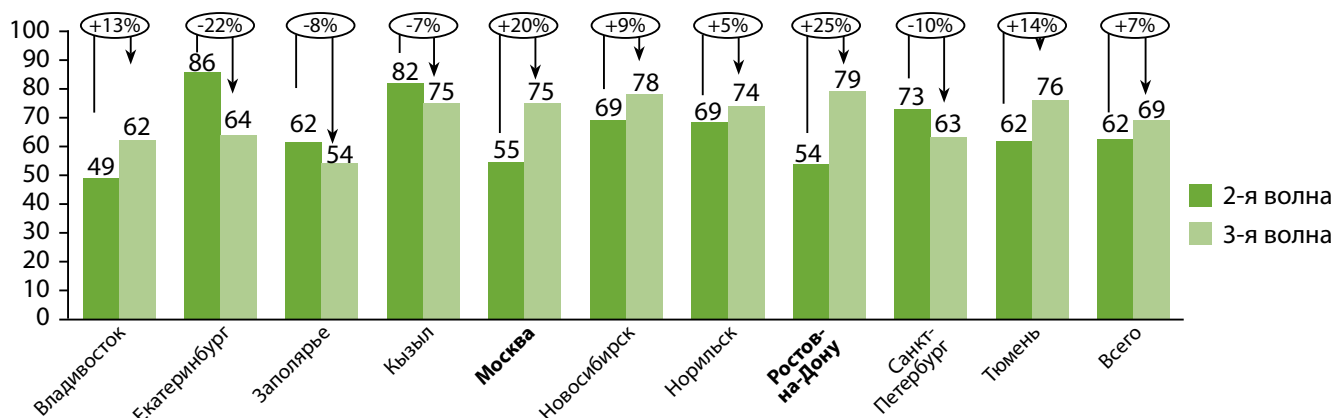


Рис. 1. Динамика встречаемости дефицита/недостаточности витамина D: осень 2020 г. vs осень 2021 г.

Fig. 1. The prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency: autumn 2020 vs autumn 2021

приведены результаты основного анализа исследования с учетом статистического «взвешивания» данных. Согласно полученным результатам, дефицит витамина D наблюдался в 36,76% случаев, дефицит или недостаток витамина D — в 68,62%.

При сравнении результатов предыдущих исследований AQ-01/20 и AQ-01/21 обнаружено, что частота дефицита витамина D осенью 2021 г. была большей, чем осенью 2020 г. (в среднем прирост составил +7%). Максимальные различия по встречаемости лиц с дефицитом наблюдались в Ростове-на Дону (+25%) и Москве (+20%), в то время как снижение частоты дефицита имело место в Екатеринбурге (-22%) и Санкт-Петербурге (-10%). Полученные результаты представлены на рисунке 1. Совокупный анализ данных за весь период исследования с 2020 до 2022 гг. продемонстрировал наличие дефицита витамина D у 38,31% и дефицита/недостаточности витамина D у 70,88% обследованных.

По результатам третьего этапа исследования наиболее часто дефицит витамина D встречался у молодых людей в возрастной подгруппе 18–25 лет (56,10%). Недостаток или дефицит витамина D в данной возрастной подгруппе с учетом статистического «взвешивания» были выявлены у 81,72% субъектов (табл. 4).

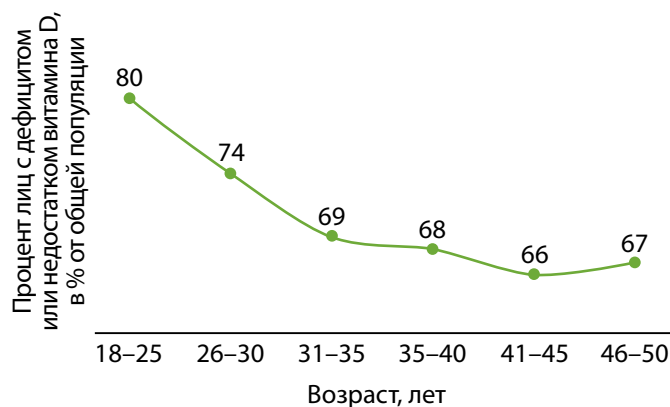


Рис. 2. Преобладание дефицита и недостатка в разных возрастных группах, результаты исследований AQ-01/20 и AQ-01/2 (n=1495).

Fig. 2. Prevalence of deficiency and insufficiency in different age groups, results of studies AQ-01/20 and AQ-01/2 (n=1495).

Анализ, объединивший результаты предыдущих и настоящего исследований (AQ-01/20 и AQ-01/21), позволил выделить группу наибольшего риска наличия недостатка и дефицита витамина D, а именно участников в возрасте до 25 лет (рис. 2).

Таблица 4. Сводная таблица результатов исследования после «взвешивания» данных: уровень 25(OH)D в сыворотке крови и распределение по географическим регионам, возрастная группа 18–25 лет

Table 4. Summary study results table after «weighing» the data: serum 25(OH)D level and the distribution by geographic regions, age group 18–25 years old

| Уровень 25(OH)D в сыворотке крови    |          |                |                 |              |                   |        |             |        |          |             |               |
|--------------------------------------|----------|----------------|-----------------|--------------|-------------------|--------|-------------|--------|----------|-------------|---------------|
| Географический регион                | Москва   | Ростов-на-Дону | Санкт-Петербург | Екатеринбург | Западное Запоярье | Тюмень | Новосибирск | Кызыл  | Норильск | Владивосток | По РФ в целом |
| Соотношение м:ж                      | 53:47    | 51:49          | 53:47           | 51:49        | 56:44             | 50:50  | 51:49       | 51:49  | 50:50    | 55:45       | 51:49         |
| Дефицит                              | % 75,37  | 50,00          | 60,00           | 42,94        | 32,32             | 100,00 | 75,00       | 34,23  | 85,71    | 32,35       | 56,22         |
| Недостаточность                      | % 24,63  | 30,08          | 20,00           | 28,82        | 30,49             | 0,00   | 12,25       | 65,77  | 0,00     | 46,08       | 25,50         |
| Норма                                | % 0,00   | 19,92          | 20,00           | 28,24        | 37,20             | 0,00   | 12,75       | 0,00   | 14,29    | 21,57       | 18,28         |
| Недостаточность или дефицит суммарно | % 100,00 | 80,08          | 80,00           | 71,76        | 62,80             | 100,00 | 87,25       | 100,00 | 85,71    | 78,43       | 81,72         |
| Всего участников                     | Абс. 8   | 10             | 10              | 7            | 13                | 6      | 8           | 3      | 7        | 10          | 82            |

Таблица 5. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови при распределении по возрастным группам

Table 5. Serum 25(ОН)D level respect to the distribution by age group

| Уровень 25(ОН)D<br>в сыворотке крови    |      | 18–30 лет | 31–40 лет | 41–50 лет | Всего |
|-----------------------------------------|------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Дефицит                                 | Абс. | 70        | 63        | 53        | 186   |
|                                         | %    | 46,67     | 31,34     | 35,81     | 37,27 |
| Недостаточность                         | Абс. | 43        | 69        | 47        | 159   |
|                                         | %    | 28,67     | 34,33     | 31,76     | 31,86 |
| Норма                                   | Абс. | 37        | 69        | 48        | 154   |
|                                         | %    | 24,67     | 34,33     | 32,43     | 30,86 |
| Недостаточность<br>или дефицит суммарно | Абс. | 113       | 132       | 100       | 345   |
|                                         | %    | 75,33     | 65,67     | 67,57     | 69,14 |
| Всего участников                        |      | 150       | 201       | 148       | 499   |

Вместе с тем в исследовании AQ-01/21 при анализе значений 25(ОН)D в сыворотке крови у участников в возрасте 18–30, 31–40 и 41–50 лет значимых различий в отношении встречаемости недостатка и дефицита витамина D получено не было ( $p=0,06$ ). В то же время при анализе значений 25(ОН)D в сыворотке крови у участников в возрасте 18–30, 31–40 и 41–50 лет методом попарных сравнений выявлены значимые различия между группами 18–30 лет и 31–40 лет ( $p=0,01$ ); значимых различий между группами 31–40 и 41–50 лет и 18–30 и 41–50 лет не выявлено ( $p=0,67$  и  $p=0,13$  соответственно) (табл. 5).

Дополнительно были выявлены различия в концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови в зависимости от пола субъектов ( $p=0,002$ ). Так, лица мужского пола имели дефицит витамина D в 43,72% случаев, а недостаток и дефицит витамина D — в 75,71%. При этом частота дефицита витамина D в женской популяции составила 30,95%, а недостаток и дефицит витамина D — 62,7% соответственно (табл. 6).

### Результаты оценки вторичных конечных точек

#### Антропометрические и демографические показатели

По результатам анализа была выявлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и возрастом, полом, ростом, массой тела исследуемых лиц и наступлением менопаузы у женщин ( $p<0,05$ ). Положительная корреляционная связь наблюдалась между уровнем 25(ОН)D, возрастом (чем старше участник, тем выше была концентрация) и наступлением менопаузы ( $p=0,020$ ). Также были получены данные, свидетельствующие об имеющихся гендерных различиях, — у лиц женского пола концентрация 25(ОН)D в среднем была выше, чем у участников мужского пола ( $p=0,002$ ). Напротив, отрицательная корреляция наблюдалась между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и ростом ( $p=0,031$ ), а также массой тела ( $p<0,001$ ).

Таблица 6. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, распределение по половому признаку

Table 6. Serum 25(ОН)D level respect to the gender distribution

| Уровень 25(ОН)D<br>в сыворотке крови                              |      | Женщины | Мужчины | Всего  |
|-------------------------------------------------------------------|------|---------|---------|--------|
| Дефицит                                                           | Абс. | 78      | 108     | 186    |
|                                                                   | %    | 30,95%  | 43,72%  | 37,27% |
| Недостаточность                                                   | Абс. | 80      | 79      | 159    |
|                                                                   | %    | 31,75%  | 31,98%  | 31,86% |
| Норма                                                             | Абс. | 94      | 60      | 154    |
|                                                                   | %    | 37,30%  | 24,29%  | 30,86% |
| Недостаточность или<br>дефицит суммарно                           | Абс. | 158     | 187     | 345    |
|                                                                   | %    | 62,70%  | 75,71%  | 69,14% |
| Всего участников                                                  |      | 252     | 247     | 499    |
| Различия между подгруппами: $p=0,002$ (критерий $\chi^2$ Пирсона) |      |         |         |        |

### Социально-экономический профиль и потребление медицинских ресурсов

В ходе исследования установлена значимая корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и семейным положением ( $p=0,039$ ) (лица с низкой обеспеченностью витамином D чаще имели статус «не женат/не замужем»), уровнем образования ( $p=0,005$ ) (лица с высшим образованием имели более высокие значения 25(OH)D по сравнению с данным показателем у лиц со средним образованием или его отсутствием) и количеством посещений медицинских специалистов ( $p=0,042$ ) (суммарно в год). Статистически значимых различий между группами по таким показателям потребления медицинских ресурсов, как «были ли дни нетрудоспособности», «были ли госпитализации за последний год» и «принимали ли витаминно-минеральные комплексы», а также по количественным и качественным показателям, связанным с заболеваемостью COVID-19 и ОРВИ, выявлено не было.

### Образ жизни

В группе субъектов с недостаточностью витамина D была отмечена более высокая частота курения сигарет, которая составила 17,95% против 11,60% в группе добровольцев с нормальной обеспеченностью витамином D ( $p=0,004$ ). Статистически значимые различия по частоте случаев переломов костей в анамнезе были выявлены между группами с недостаточным уровнем обеспеченности витамином D и нормальным уровнем 25(OH)D ( $p=0,003$ ): концентрация 25(OH)D оказалась в среднем выше у лиц без переломов костей в анамнезе.

### Нахождение под прямыми солнечными лучами, посещение солярия

Как и ожидалось, была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и использованием солнцезащитного крема.

### Питание

Установлено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови не зависит от особенностей питания. Однако были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,035$ ) по частоте употребления молочных продуктов. Также исключение составил фактор употребления газированных напитков: у участников, употребляющих газированные напитки, медиана концентрации 25(OH)D была ниже по сравнению с лицами, их не употребляющими ( $p<0,001$ ).

### Прием медицинских препаратов и наличие хронических заболеваний

Не обнаружено статистически значимой корреляции между приемом медицинских препаратов или наличием хронических заболеваний и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови.

### Результаты оценки показателей по анкете AQoL-8D

Среднее значение обобщенного показателя AQoL-8D составило 0,8329 и 0,8306 в подгруппах субъектов с отсутствием и наличием недостаточности или дефицита витамина D соответственно. Статистически значимых различий между группами по доменам опросника, а также по общей сумме баллов не было отмечено.

### Обобщенный дискриминантный анализ

С целью выявления основных факторов недостаточности витамина D был проведен обобщенный дискриминантный анализ. В соответствии с результатами пошагового метода с включением наибольший вклад в различия между совокупностями наличия/отсутствия недостатка или дефицита витамина D вносят следующие факторы: употребление газированных напитков, масса тела, возраст, образование, семейное положение и употребление молочных продуктов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, почти 100 лет назад одной из проблем здравоохранения стало увеличение заболеваемости рахитом, к которому привело перемещение фермерских и сельских поселений в большие города во время промышленной революции. Тогда было обнаружено, что различные вещества, в том числе рыбий жир, и облучение продуктов ультрафиолетом предотвращают развитие данного заболевания и оказывают благоприятный эффект на его течение. В конечном итоге череда событий привела к изучению «антирахитического вещества», получившего название витамин D [1]. На сегодняшний день общепризнанной является его роль не только в поддержании гомеостаза фосфорно-кальциевого обмена и здоровья костной ткани, но и в регуляции многих внескелетных процессов [25]. Хорошо известно, что витамин D существует в двух формах ( $D_2$  и  $D_3$ ), которые различаются по химическому составу в боковых цепях, при этом их биологическая активность в целом остается сопоставимой. Витамин  $D_3$  синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей (UVB) или поступает с пищей и пищевыми добавками в виде  $D_2$ , дальнейший метаболизм с образованием циркулирующей формы (25(OH)D) и активной формы ( $1,25(OH)_2D$ ) происходит в печени и почках соответственно, а также в других тканях (клетки кожи, иммунные клетки, паращитовидные железы, кишечник, молочные железы, предстательная железа), где  $1,25(OH)_2D$  выполняет паракринную/аутокринную функции. Широко распространенный в организме рецептор  $1,25(OH)_2D$  (VDR) является членом семейства ядерных рецепторов и фактором транскрипции, регулирующим экспрессию генов, опосредующих его биологическую активность [26].

Большой вклад в поддержание адекватного уровня 25(OH)D в сыворотке крови вносит именно его эндогенный путь образования, поскольку содержание витамина D в ежедневном рационе питания невелико [11]. Географическое расположение РФ, климатические условия располагают к повсеместной высокой распространенности недостатка и дефицита витамина D, несмотря на его давнюю историю открытия, активное изучение данного нутриента, меры, направленные на профилактику и лечение дефицита витамином D [8–10]. Исследования, проведенные в течение последних лет, доказали, что дефицит витамина D остается широко распространенным во всем мире независимо от возраста, пола, географического расположения и сезона [1, 27–29].

По результатам настоящего исследования суммарно у 69,14% участников обнаружен недостаток или дефицит витамина D. Следует отметить тот факт, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови был обнаружен

независимо от региона проживания. Совокупные данные за период 2020–2022 гг. продемонстрировали высокую встречаемость у исследуемых лиц дефицита витамина D (38,31%) и дефицита или недостатка витамина D (70,88%). Полученные результаты сопоставимы с исследованием, проведенным в 2021 г. и показавшим уровень обеспеченности витамином D у 304 564 участников в период с сентября 2019 г. по октябрь 2020 г. в 8 различных федеральных округах РФ. Так же, как и в настоящем исследовании, авторы продемонстрировали отсутствие зависимости между географическим расположением региона и уровнем 25(OH)D в сыворотке с общим числом лиц с низким уровнем витамина D, составившим 62,9% от общего числа [30].

Следует отметить тот факт, что в настоящем исследовании была выявлена статистически значимая разница в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от пола субъектов ( $p=0,002$ ) — лица мужского пола чаще имели недостаток и дефицит витамина D (75,71%) в отличие от участниц женского пола (62,7%). Кроме того, выделена группа наибольшего риска по низкой обеспеченности витамином D — молодые люди до 25 лет, имеющие в 56,10% случаев дефицит, а 81,72% — недостаток или дефицит витамина D. Такие результаты в некоторой степени противоречат предыдущим данным, что, вероятно, можно объяснить ограничениями настоящего исследования в виде включения участников в возрасте до 50 лет, а также диспропорцией участников, включенных в исследование по половому признаку.

Вместе с тем при сравнении результатов исследований, выполненных осенью 2020 г. и 2021 г., необходимо обратить внимание на отрицательную динамику в виде увеличения встречаемости недостатка и дефицита витамина D на 7%. Нельзя исключить связь этой тенденции с масштабами пандемии COVID-19. Несмотря на то что данный анализ не показал статистически значимых различий между группами по заболеваемости COVID-19, некоторые ранее проведенные исследования, в том числе и на территории РФ, продемонстрировали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и заболеваемостью, течением и риском летального исхода при НКИ [13–15, 31]. Прием различных форм витамина D в качестве профилактики до развития НКИ, а также при лечении острого периода COVID-19 в дополнение к основной терапии оказал положительное влияние в виде снижения степени тяжести, уменьшения длительности госпитализации, а также снижения летальности в некоторых исследованиях [16–19, 32].

Анализ особенностей питания включенных в исследование лиц позволил подтвердить ранее известные и выявить новые интересные закономерности. Так, уровень 25(OH)D был выше у лиц, потребляющих молочные продукты, и ниже у лиц, употребляющих в пищу газированные напитки.

Дополнительно, как и ранее опубликованные данные, результаты настоящего неинтервенционного исследования показали вклад избыточной массы тела, отсутствия высшего образования в низкий уровень обеспеченности витамином D. Все это подтверждает тот факт, что дефицит витамина D имеет не только медицинскую значимость, но и социальную сторону.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили высокую частоту дефицита и недостатка витамина D в исследуемой популяции вне зависимости от географического расположения региона. Более низкие значения 25(OH)D в сыворотке крови осенью 2021 г., по сравнению с ранее полученными данными (осень 2020 г.), свидетельствуют об ухудшении эпидемической ситуации, вероятно, связанной с пандемией COVID-19. Группу высокого риска по дефициту и недостатку витамина D составляют мужчины молодого возраста и лица в возрасте до 25 лет. Широкий спектр функций витамина D в организме человека обуславливает необходимость своевременной коррекции его недостатка и дефицита, а также профилактики их развития.

Ограничения исследования: возраст от 18 до 50 лет, что не позволило определить встречаемость дефицита витамина D у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, критерии включения/невключения участников по массе тела (45–100 кг), а не по индексу массы тела, небольшой размер выборки в каждом регионе, анкетирование участников в отсутствие медицинского персонала.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Информация о финансировании.** Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «АКРИХИН».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я. — концепция и дизайн исследования; Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я. — сбор и обработка материалов; Головатюк К.А., Михайлова А.А., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я. — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарности.** Выражаем глубокую признательность и искреннюю благодарность исследователям, способствовавшим проведению данной работы: к.м.н. Бова Елене Викторовне (Ростов-на-Дону), Даржаа Аржаане Борисовне (Кызыл), д.м.н. Догадину Сергею Анатольевичу (Красноярск); д.м.н. Кияеву Алексею Васильевичу (Екатеринбург), д.м.н. Рукатиной Людмиле Александровне (Новосибирск), д.м.н. Пигаровой Екатерине Александровне (Москва), Цыганковой Ольге Григорьевне (Владивосток); Чистяковой Елене Петровне (Мурманск).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cashman KD. 100 years of vitamin D: Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect*. 2022;11(1):e210282. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0282>
2. Carlberg C, Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:217–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>
3. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
4. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: Classic and pleiotropic actions of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:217–230. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00341>

5. Gallo D, Mortara L, Gariboldi MB, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(4):413-429. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01123-5>
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3908]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
8. Шмакин А.Б. Развитие климатологических исследований в Институте географии Российской академии наук // *Известия РАН*. — 2008. — №5. — С. 95-105. [Shmakin AB. Development of climatological research at the Institute of geography of the Russian Academy of Sciences. *Izvestiya RAN*. 2008;(5):95-105 (In Russ.)].
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>
10. Huotari A, Herzig K-H. Vitamin D and living in northern latitudes—an endemic risk area for vitamin D deficiency. *Int J Circumpolar Health*. 2008;67(2-3):164-178. doi: <https://doi.org/10.3402/ijch.v67i2-3.18258>
11. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
12. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1209-1216. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1209-1216. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
13. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765-771. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
14. Kaya MO, Pamukcu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health*. 2021;(43):e2021074. doi: <https://doi.org/10.4178/epih.e2021074>
15. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(5):1308-1316. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
16. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;(203):105751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
17. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R, et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to COVID-19: A cohort study. *Nutrients*. 2021;13(6):1760. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061760>
18. Gönen MS, Alaylıoğlu M, Durcan E, et al. Rapid and effective vitamin D supplementation may present better clinical outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) patients by altering serum iNOS1, IL1B, IFNγ, cathelicidin-LL37, and ICAM1. *Nutrients*. 2021;13(11):4047. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13114047>
19. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate Covid-19: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2170. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13072170>
20. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382-5390. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.538>
21. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384-390. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>
22. Доступно по: <http://www.aqol.com.au/choice-of-aqol-instrument/58.html>. Ссылка активна на 19.04.2022.
23. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Sergienko VI, Bondareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. Moscow: GEOSTAR-Media; 2006. (In Russ.)].
24. Федеральная служба государственной статистики. *Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту*. [Federal'naia sluzhba gosudarstvennoy statistiki. *Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu*. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Ссылка активна 09.04.2023.
25. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 90-101. [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
26. Bikle DD. *Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2021.
27. Буралкина Н.А., Арутюнова Е.Э., Власова Г.А. Глобальные проблемы витамин D-статуса: причины, патогенетические механизмы, лечение, меры профилактики // *Медицинский Совет*. — 2018. — №12. — С. 152-158. [Buralkina NA, Arutyunova EE, Vlasova GA. Global vitamin D status problems: causes, pathogenetic mechanisms, treatment, prevention measures. *Medical Council*. 2018;(12):152-158. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-152-158>
28. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009;19(7):468-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.03.021>
29. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):558S-564S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.558S>
30. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., и др. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 20-28. [Karonova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, et al. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):20-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>
31. Karanova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, et al. Low 25(OH)D Level Is Associated with Severe Course and Poor Prognosis in COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(9):3021. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13093021>
32. Elamir YM, Amir H, Lim S, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2022;(154):116175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116175>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Головатюк Ксения Андреевна**, врач-эндокринолог, лаборант-исследователь [Ksenia A. Golovatyuk, MD, laboratory research assistant], адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0651-7110>; eLibrary SPIN: 1199-1978; e-mail: ksgolovatyuk@gmail.com

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

**Михайлова Арина Алексеевна**, лаборант-исследователь [Arina A. Mikhaylova, laboratory research assistant];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>; eLibrary SPIN: 8835-5931; e-mail: [armikhaylova@yandex.ru](mailto:armikhaylova@yandex.ru)

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: [suplotovala@mail.ru](mailto:suplotovala@mail.ru)

**Трошина Екатерина Александровна**, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: [troshina@inbox.ru](mailto:troshina@inbox.ru)

**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: [lrozhinskaya@gmail.com](mailto:lrozhinskaya@gmail.com)

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.12.2022. Одобрена к публикации: 17.02.2023.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Каронова Т.Л., Головатюк К.А., Михайлова А.А., Суплотова Л.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я. Результаты третьего этапа первого Российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 13-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12964>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Karonova TL, Golovatyuk KA, Mikhaylova AA, Suplotova LA, Troshina EA, Rozhinskaya LYa. The first Russian multicenter non-interventional registry Phase III Study of vitamin D deficiency and insufficiency prevalence among adults in Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12964>

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ



© В.А. Авдеева<sup>1\*</sup>, Л.А. Суплотова<sup>1</sup>, В.В. Тарасенко<sup>1</sup>, М.О. Никулин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

**Обоснование.** Недостаточное количество точных данных о распространенности первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), многообразие клинических форм, отсутствие рутинного биохимического скрининга уровня кальция в сыворотке крови, а также сложности в топическом поиске аденомы диктуют необходимость детального изучения клинико-лабораторных особенностей ПГПТ.

**Цель.** Оценить клиническое течение и лабораторные особенности пациентов с ПГПТ на территории Тюменской области.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 201 пациента с верифицированным гистологически диагнозом ПГПТ, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 в ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени в период с 2019 по 2021 гг. Изучены демографические и антропометрические данные, оценены лабораторные (паратиреоидный гормон, общий и ионизированный кальций, 25(OH)D) и инструментальные (УЗИ щитовидной и околощитовидных желез, КТ и МРТ органов шеи с контрастированием и без него, скintiграфия околощитовидных желез с технетрилом) методы исследования.

**Результаты.** Заболеваемость ПГПТ в Тюменской области составила 5,8 случая на 100 тыс. населения за 2019 г., в 2020 г. — 3,2 случая, в 2021 г. — 4,0 случая. Средний возраст всех пациентов с ПГПТ составил 60±11,05 года, 94,0% — женщины. Продолжительность заболевания от дебюта первых симптомов до момента постановки диагноза в среднем составила 2,0±1,3 года. Манифестная форма ПГПТ была выявлена у 80,1%, бессимптомная форма — у 17,9% обследуемых, нормокальциемическая — у 2,0% пациентов. Среди основных неклассических клинических проявлений, ассоциированных с ПГПТ, лидирующее место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы (n=157), проявляющиеся в виде ишемической болезни сердца, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности в 68,1% случаев; в 86,9% — артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма — у 6,9% пациентов. Только у 13,9% (n=28) был исследован уровень 25(OH)D, из которых у 68% диагностировано состояние его дефицита или недостаточности.

**Заключение.** Клинические проявления ПГПТ, в том числе ассоциированные с кардиоваскулярной патологией, диктуют необходимость рутинного исследования уровня кальция у данной категории пациентов, а также уточнения патогенетических механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи. Имеющиеся данные о вкладе дефицита витамина D в развитие и прогрессирование ПГПТ на до- и послеоперационном этапе свидетельствуют о необходимости обязательного исследования 25(OH)D у данной категории пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичный гиперпаратиреоз; паратиреоидный гормон; 25(OH)D; кальций крови.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN TYUMEN REGION: RETROSPECTIVE DATA OF A THREE-YEAR FOLLOW-UP

© Valeria A. Avdeeva<sup>1\*</sup>, Liudmila A. Suplotova<sup>1</sup>, Victoria V. Tarasenko<sup>1</sup>, Maksim O. Nikulin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>GBUZ TO «Regional clinical hospital no 1», Tyumen, Russia

**Background:** The lack of accurate data on the prevalence of primary hyperparathyroidism (PHPT), the variety of clinical forms, the lack of routine biochemical screening of serum calcium levels, as well as the difficulty in the topical search for adenoma dictate the need for a detailed study of the clinical and laboratory features of PHPT.

**Aim:** Assess the clinical course and laboratory features of patients with PHPT in Tyumen region.

**Materials and methods:** A retrospective analysis of the case histories of 201 patients with PHPT who were hospitalized in the surgical department No. 2 at the Regional Clinical Hospital No. 1 in Tyumen in the period 2019–2021 was carried out. demographic and anthropometric data were studied, laboratory data (PTH, levels of total and ionized calcium, 25(OH)D) and instrumental (ultrasound) of the thyroid and parathyroid glands, CT and MRI of the neck organs with and without contrast were evaluated, scintigraphy of the parathyroid glands with technetrite) diagnostic methods.

**Results:** The incidence of PHPT in the Tyumen region was 5.8 cases per 100 thousand population in 2019, in 2020. — 3.2 cases in 2021 — 4.0 cases. The average age of all patients with PHPT was 60±11.05 years, 94.0% were women. The duration of



the disease from the onset of the first symptoms to the time of diagnosis, on average, was  $2.0 \pm 1.3$  years. The manifest form of PHPT was detected in 80.1%, asymptomatic form in 17.9% of the examined, normocalcemic in 2.0% of patients. Among the main clinical manifestations of PHPT, the leading place is occupied by diseases of the cardiovascular system ( $n=157$ ), manifested in the form of coronary heart disease, left ventricular hypertrophy, chronic heart failure in 68.1% of cases; in 86.9% arterial hypertension and cardiac arrhythmias in 6.9% of patients. Of the total number of patients, only 13.9% ( $n=28$ ) had the level of 25(OH)D examined, of which 68% were diagnosed with a state of its deficiency or insufficiency.

**Conclusion:** Clinical manifestations of PHPT in the form of cardiovascular pathology dictate the need for a routine study of calcium levels in this category of patients, as well as clarification of the pathogenetic mechanisms underlying this relationship. The available data on the contribution of vitamin D deficiency to the development and progression of PHPT at the pre- and postoperative stage indicate need for study of 25(OH)D in this category of patients.

**KEYWORDS:** primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; vitamin D; blood calcium.

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно толковому словарю С.И. Ожегова, эндокринология — это наука о железах внутренней секреции и о болезнях, связанных с нарушением их функций [1]. И с этим нельзя не согласиться. Однако с учетом тенденции последних нескольких десятилетий, а именно, бурного роста клинических исследований и прогрессивного усовершенствования и внедрения высокотехнологических методов диагностики и лечения эндокринной патологии, ее можно по праву назвать передовой научной специальностью. На сегодняшний день эндокринология как наука насчитывает достаточно большое количество бурно развивающихся подразделов, и, тем не менее, исследования, касающиеся патологии кальций-фосфорного обмена, занимают неоправданно скромное место. К формированию подобного тренда привело сразу несколько причин. Во-первых, исторически понимание регуляции гомеостаза кальция и фосфора в организме и признание главной в нем роли паратиреоидного гормона (ПТГ) происходили достаточно медленно — на протяжении всего XIX и начала XX в. [2]. Во-вторых, исследование уровня кальция не входит в рутинный биохимический перечень диспансерного наблюдения за пациентами в Российской Федерации [3]. В-третьих, лабораторное подтверждение выраженной гиперкальциемии часто совпадает с развитием осложнений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), проявляющихся тяжелой клинической симптоматикой с поражением костной системы, почечного звена, желудочно-кишечного тракта, а также сердца и сосудов, хотя и бессимптомное, мягкое течение вносит свой отрицательный вклад в здоровье пациента [4]. К четвертому пункту можно отнести недостаточную информированность врачей общей практики, терапевтов, семейных врачей и специалистов других областей медицины по вопросам как гиперкальциемии, так и гиперпаратиреоза. Несмотря на разнообразие форм, именно ПГПТ занимает третью строчку в рейтинге эндокринной патологии после сахарного диабета и патологии щитовидной железы [5]. ПГПТ характеризуется избыточной автономной гиперсекрецией ПТГ одной или несколькими околощитовидными железами (ОЩЖ) [6] и представляет собой заболевание с высокой медицинской и экономической значимостью, обуславливает необходимость изучения распространенности ПГПТ для оптимизации диагностической тактики и формирования своевременной лечебной стратегии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническое течение и лабораторные особенности пациентов с ПГПТ на территории Тюменской области

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 201 пациента с ПГПТ, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 в ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* возраст пациентов старше 18 лет, проживание на территории Тюменской области, пациенты с заключительным диагнозом ПГПТ, получавшие стационарное лечение по поводу этого заболевания в период с 2019 по 2021 гг. Верификация диагноза подтверждалась гистологическим исследованием.

*Критерии исключения:* вторичная и третичная формы гиперпаратиреоза.

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сплошное ретроспективное неконтролируемое неинтервенционное исследование с использованием данных историй болезни пациентов с ПГПТ.

### Методы

По данным историй болезни проведен анализ демографических характеристик, антропометрических данных (рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ)) и лабораторных показателей (ПТГ, уровни общего и ионизированного кальция, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D)). Методами инструментальной диагностики оценивались результаты ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной и ОЩЖ, данные КТ и МРТ органов шеи с контрастированием и без него, скintiграфии ОЩЖ с технетрилом.

### Статистический анализ

Статистический подсчет полученных данных производился с помощью программы MS Excel и включал оценку демографических данных, клинических и лабораторных показателей. Описательная статистика количественных

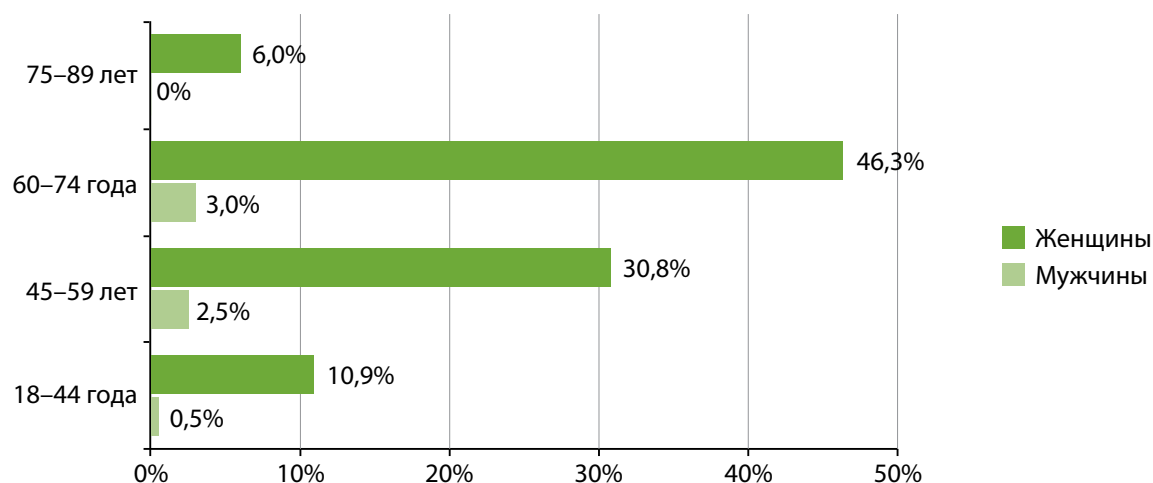


Рис. 1. Половозрастная характеристика пациентов с ПГПТ.

признаков представлена средними и среднеквадратичными отклонениями (в формате М (SD) в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]).

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России от 03.10.2022 №109.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клиническая характеристика пациентов с ПГПТ

Согласно приказу Департамента здравоохранения Тюменской области по маршрутизации пациентов с ПГПТ (№ 940 от 15.12.2016 г.), все пациенты с указанным заболеванием направляются в хирургическое отделение №2 БУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени для оперативного лечения. Всего за период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. с кодом E21.1 Первичный гиперпаратиреоз (по МКБ-10)

в отделение были госпитализированы 229 человек, из них 201 подверглись оперативному лечению по поводу ПГПТ. У одной пациентки было выявлено новообразование средостения, у 27 пациентов в качестве окончательных диагнозов установлены вторичная и третичная формы гиперпаратиреоза. Согласно полученным данным трехлетнего мониторинга, заболеваемость ПГПТ в Тюменской области за 2019 г. составила 5,8 случая на 100 тыс. населения, 2020 г. — 3,2 случая, 2021 г. — 4,0 случая (расчет производился по численности взрослого населения (старше 18 лет) в каждый исследуемый год по данным Госкомстата (Федеральная служба государственной статистики [www.rosstat.gov.ru](http://www.rosstat.gov.ru))). Распространенность ПГПТ колеблется в пределах 0,003–0,005%. Анализируя половозрастной состав исследуемой выборки, установлено, что пик заболеваемости ПГПТ приходился на 60±10,9 года, при этом чаще ПГПТ регистрируется у лиц женского пола (94,0%) (рис. 1). За трехлетний период наблюдения средняя продолжительность заболевания от дебюта первых симптомов до момента постановки диагноза составила 2,0±1,3 года.

В большинстве анализируемых случаев (n=161) ПГПТ регистрировалась манифестная форма (80,1%), из них костная — в 3,0% (остеопороз и остеопения (30,9%) или предшествующие низкотравматичные переломы в анамнезе (9%), дорсопатии (60,1%)), висцеральная — в 70,1% случаев (хроническая болезнь почек С1–С5 (22%), рецидивирующий нефролитиаз (57%), нефропатии (12,1%), рецидивирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (9%)), смешанная (костная + висцеральная) — в 7,0% (рис. 2, 3). В 17,9% случаев выявлялась бессимптомная форма течения ПГПТ, характеризующаяся наличием лабораторных изменений, но не сопровождающаяся какими-либо специфическими проявлениями. Также нами были зафиксированы пациенты, имевшие нормокальциемическую форму, которые составили 2,0% случаев от общего количества исследуемых (из них 83% с манифестной формой ПГПТ). Среди основных проявлений ассоциированных с ПГПТ состояний лидирующее место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы (n=157), проявляющиеся в виде ишемической болезни сердца, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности в 68,8% случаев; в 86,9% артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма у 6,9% пациентов. У 124 (60,8%) пациентов зафиксированы дислипидемия (41,6%) и ожирение (78,4%), а у 32,8% (n=66) — патология

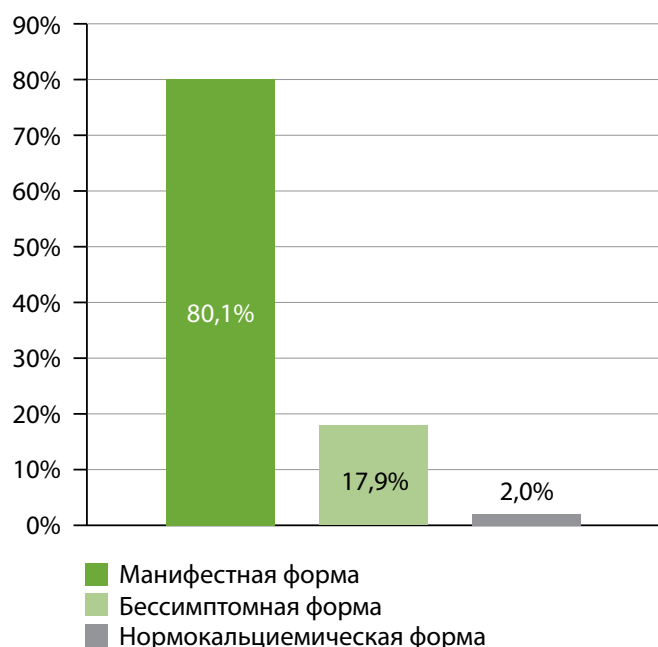


Рис. 2. Соотношение всех форм ПГПТ по результатам анализа историй болезни.

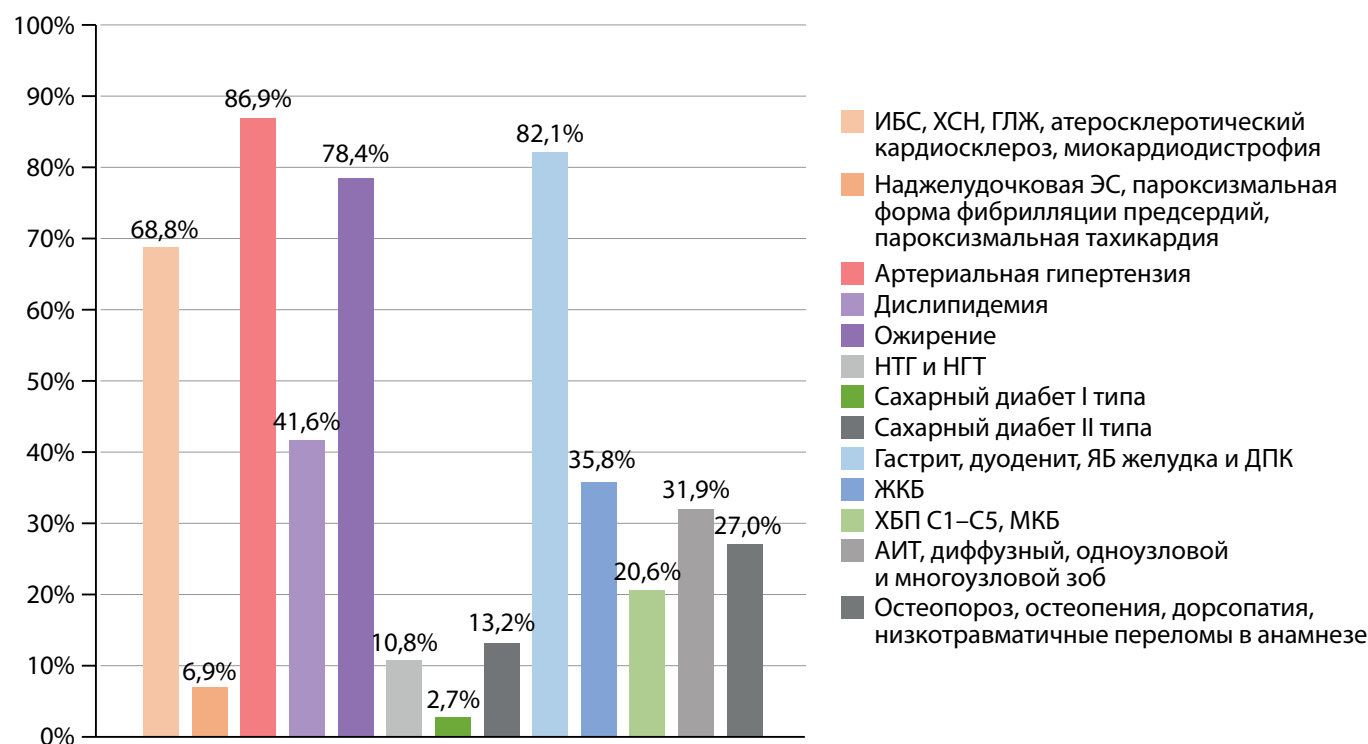


Рис. 3. Клинические проявления ПГПТ и ассоциированные с ним состояния.

**Примечание.** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЭС — экстрасистолия, ЯБ — язвенная болезнь, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ХБП — хроническая болезнь почек, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, НГТ — нарушенная гликемия натощак

желудочно-кишечного тракта (гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь) (рис. 3). Средний возраст пациентов с ассоциированными с ПГПТ клиническими состояниями практически не отличался от общей исследовательской группы и составил  $60 (\pm 10,5)$ . В проведенном исследовании у пациентов с ПГПТ рассчитывался ИМТ по антропометрическим данным, указанным в истории болезни. По результатам средний ИМТ у пациентов с ПГПТ соответствовал избытку массы тела и составил  $29,0 \pm 5,84$  кг/м<sup>2</sup>.

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

В абсолютном большинстве случаев диагноз ПГПТ основывался именно на лабораторных показателях ПТГ и общего кальция. Средние значения ПТГ перед оперативным вмешательством составили 144 [108,3–208,5] пг/мл (11–67 пг/мл), 15,8 [11,25–25,55] пмоль/л (1,45–10,41 пмоль/л), общего кальция — 2,78 [2,66–2,87] ммоль/л (2,20–2,65 ммоль/л), кальция ионизированного — 1,25 [1,20–1,31] ммоль/л (0,90–1,20 ммоль/л). Из общего количества пациентов только у 13,9% был исследован уровень 25(ОН)D, который составил 24 [15,84–42,6] нг/мл и 43,38 [37,18–78,09] нмоль/мл, что соответствует уровню его недостаточности и дефицита соответственно (рис. 4).

Лидером по топической диагностике аденомы явилась сцинтиграфия щитовидной и ОЩЖ в 83,5% случаев, 72,1% пациентов было проведено УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, мультиспиральная компьютерная томография органов шеи — в 27,9% случаев. Наиболее часто аденома располагалась слева (54,7% случаев), нежелезистой (49,5%).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения реальной клинической практики ПГПТ представляет собой труднодиагностируемое заболевание. Предпосылками для этого служат дефицит точных данных об эпидемиологии, многообразие клинических форм, отсутствие рутинного биохимического скрининга уровня кальция в сыворотке крови, а также сложности в топическом поиске аденомы.

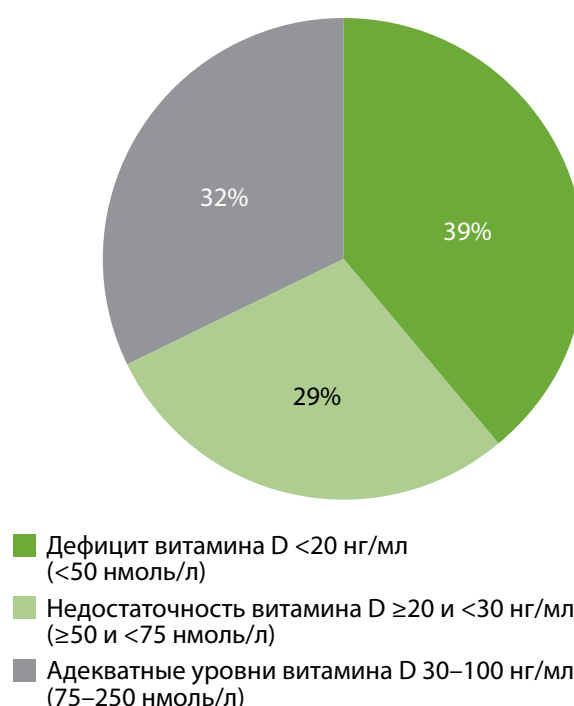


Рис. 4. Классификация пациентов с ПГПТ по уровню 25(ОН)D.

По последним данным мировой статистики, распространенность ПГПТ в среднем колеблется в диапазоне 0,86–1,05% [7]. При этом, несмотря на отдельно взятые исследования, достоверная эпидемиологическая картина ПГПТ в мире до сих пор остается малоизученной [8]. В Российской Федерации крупномасштабных унифицированных исследований, посвященных изучению распространенности ПГПТ, до настоящего времени не проводилось. Тем не менее по результатам глобального анализа базы данных регистра, централизованного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» под руководством Мокрышевой Н.Г., выявлена низкая распространенность ПГПТ (в Российской Федерации — 1,3, в Москве — 7,6, в Московской области — 6,1 случая на 100 тыс. населения), что не соотносится с частотой выявления случаев гиперкальциемии (более 3%) при скрининге уровня кальция в сыворотке крови среди взрослого населения [9]. Полученные результаты настоящего исследования также подтверждают низкий уровень идентификации данного заболевания, а динамику уменьшения госпитальной заболеваемости за указанный период можно объяснить ограничительными мерами, связанными с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

ПГПТ встречается как у мужчин, так и у женщин, а также среди всех возрастных групп, в том числе среди детей и подростков [10, 11]. Тем не менее сразу несколькими исследовательскими коллективами отмечены увеличение распространенности ПГПТ с возрастом, а также учащение случаев заболеваемости у женщин, в особенности после наступления менопаузы [9, 12–14], что получило логичное продолжение в полученных нами данных. С точки зрения врачебной практики эту закономерность можно объяснить прицельным скринингом на остеопороз среди данной категории пациенток, нежели более редкой встречаемостью ПГПТ у мужчин. Данные трехлетнего мониторинга пациентов с ПГПТ свидетельствуют о том, что средняя продолжительность заболевания от начала первых симптомов до момента постановки диагноза составила около 2 лет, что напрямую связано как с дефицитом рутинного биохимического определения уровня кальция в сыворотке крови, так и с многообразием клинических проявлений данной нозологии, не позволяющим сконцентрировать данную группу пациентов среди врачей какой-то конкретной специальности.

Клинически ПГПТ проявляется в виде либо заболеваний костной системы [15, 16], либо висцеральных нарушений, либо их сочетания. Однако стоит отметить и обилие встречающихся симптомов, которые не укладываются в «классические», общепринятые проявления ПГПТ. Прежде всего речь идет об ожирении и нарушении липидного обмена, а также о поражении сердечно-сосудистой системы. Известно, что ПГПТ — дополнительный отягощающий фактор риска развития ожирения и инсулинорезистентности [17–19], являющийся фундаментом для развития сахарного диабета 2 типа. К тому же ряд авторов связывают ПГПТ с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, однако точные механизмы, лежащие в основе этой связи, выяснены не до конца [20–24]. Большинство работ указывает на то, что именно повышенный уровень сывороточного кальция является независимым предиктором патологии сердечно-сосудистой системы [25, 26]. Спектр поражения сердца и крупных сосудов на фоне ПГПТ включает в себя

артериальную гипертензию с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, а также нарушение сердечного ритма и сердечную недостаточность. Предположительно патофизиология артериальной гипертензии на фоне ПГПТ зависит от активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, реализующейся путем увеличения либо объема циркулирующей крови, либо сосудистого сопротивления [27]. К тому же активно обсуждается непосредственное влияние ПТГ на структурное и функциональное состояние сосудистой стенки и кардиомиоциты [4, 26, 28].

Согласно действующим национальным клиническим рекомендациям, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов и Ассоциацией эндокринных хирургов в 2020 г. [5], диагностическими критериями ПГПТ являются данные лабораторного обследования, включающие в себя определение уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или ионизированного кальция, а также исследование уровня ПТГ. Также пациентам с ПГПТ рекомендуется определение уровня 25(ОН)D для диагностики его недостаточности или дефицита с целью достижения адекватного уровня на дооперационном этапе или в раннем послеоперационном периоде. В проведенном исследовании только у 28 пациентов был известен уровень витамина D, из которых у 68% диагностировалось состояние его дефицита или недостаточности. Имеется ряд исследовательских работ, подтверждающих, что пациенты с дефицитом витамина D подвержены более тяжелому течению ПГПТ, связанному с более высоким уровнем ПТГ, большим весом аденом ОЩЖ и более низким уровнем минеральной плотности костной ткани [29, 30]. К тому же наличие дефицита витамина D на послеоперационном этапе значимо повышает риск развития гипокальциемии и ее осложнений, вторичного гиперпаратиреоза и синдрома «голодных костей» [31, 32]. В этой связи представляется целесообразным включить исследование уровня 25(ОН)D у всех пациентов с ПГПТ в качестве обязательного диагностического теста [14]. Данные инструментальных исследований подключаются к уточнению диагноза ПГПТ лишь на этапе подготовки к запланированному хирургическому лечению. В проведенном исследовании сцинтиграфия с технетрилом — первая линия верификации топической диагностики аденомы ОЩЖ, что является безусловным преимуществом и говорит о высокой доступности визуализирующих методик исследования ОЩЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают низкую выявляемость ПГПТ в Российской Федерации, а также позволили подтвердить «клинический портрет» пациента с ПГПТ. Наличие у пациентов с ПГПТ высокой частоты встречаемости кардиоваскулярной патологии диктует необходимость рутинного исследования уровня кальция в сыворотке крови у данной категории пациентов, а также уточнения патогенетических механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи. Имеющиеся данные о вкладе дефицита витамина D в развитие и прогрессирование ПГПТ на до- и послеоперационном этапе свидетельствуют о необходимости обязательного исследования 25(ОН)D у данной категории пациентов.

## 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.** Авдеева В.А. — обработка полученных данных, написание основного текста рукописи; Суплотова Л.А. — редактирование основного текста рукописи; Тарасенко В.В. — обработка полученных данных; Никулин М.О. — сбор данных. 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 ее части.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Словари и энциклопедии. [Slovari i jenciklopedii (In Russ.)]. Доступно по: <https://slovarozhegova.ru/word.php?wordid=36312> Ссылка активна на 08.05.2023.
2. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А. История открытия околощитовидных желез и их роль в организме // *Вестник РАМН*. — 2019. — Т. 74. — №1. — С. 35-43. [Mokrysheva NG, Krupinova JA. The history of the discovery of parathyroid glands, and their role in the body. *Ann Russ Acad Med Sci*. 2019;74(1):35-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1072>
3. Приказ МЗ РФ от 27.04.2021 г. № 404н. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. [Prikaz MZ RF ot 27.04.2021 g. № 404n. Ob utverzhdenii porjadka provedeniya dispanserizacii opredelennykh grupp vzroslogo naselenija. (In Russ.)]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/607124051>. Ссылка активна на 08.10.2022.
4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017>
5. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
6. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
7. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
8. Баранова И.А., Клемушина Т.В., Зыкова Т.А. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза — невидимая часть айсберга (обзор литературы) // *Медицинский вестник Юга России*. — 2016. — №2 — С. 4-8. [Baranova IA, Klemushina TV, Zyкова TA. Epidemiology of primary hyperparathyroidism — invisible part of the iceberg (literature review). *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;2(4):4-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-2-4-8>
9. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobreva EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
10. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С.163-169. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):163-169. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9399>
11. Yavropoulou MP, Anastasilakis AD, Panagiotakou A, et al. Gender predilection in sporadic parathyroid adenomas. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2964. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21082964>
12. Marcocci C, Saponaro F. Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: Current data. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(2):113-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.015>
13. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, et al. Sex Difference in the Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Influence of Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4148-4152. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01080>
14. 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>
15. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80(11):57-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.003>
16. Bennett J, Suliburk JW, Morón FE. Osseous manifestations of primary hyperparathyroidism: imaging findings. *Int J Endocrinol*. 2020;2020(11):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3146535>
17. Gianotti L, Tassone F, Baffoni C, et al. Relationship between insulin sensitivity and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):350-355. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12472>
18. Duran C, Sevinc B, Kutlu O, et al. Parathyroidectomy decreases insulin resistance index in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Surg*. 2017;79(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1431-4>
19. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1093-4>
20. Dural C, Okoh AK, Seicean A, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2016;159(1):218-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.037>
21. Mesquita PN, Dornelas Leão Leite AP, das Chagas Crisostomo S, et al. Evaluation of coronary calcium score in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13(3):225-229. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S128084>
22. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
23. 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, Pogosyan KA, Yanevskaya LG, et al. Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease. *Arterial Hypertens*. 2021;27(1):64-72. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72>
24. 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>
25. Bone HG, Wagman R, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(7):513-523. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
27. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):297-308. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>

28. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(12):879-887. doi: <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1540301>
29. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4399-4407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3202>
30. 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>
31. Viceda 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>
32. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E. 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>
33. Carvalho GB, 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):241-224. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0336140319>

## 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: <https://orcid.org/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: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotoval@mail.ru

**Тарасенко Виктория Викторовна** [Victoria V. Tarasenko]; e-mail: tarasenko\_viktoria02@mail.ru

**Никулин Максим Олегович** [Maksim O. Nikulin]; eLibrary SPIN: 4306-1682, e-mail: nmo72@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 03.03.2023. Одобрена к публикации: 13.04.2023.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Тарасенко В.В., Никулин М.О. Клинико-лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза в Тюменской области: ретроспективные данные трехлетнего наблюдения // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12964>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Avdeeva VA, Suplotova LA, Tarasenko VV, Nikulin MO. Clinical and laboratory features of primary hyperparathyroidism in Tyumen region: retrospective data of a three-year follow-up. *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;26(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12964>

## КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



© Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская\*, Н.В. Демин, М.В. Козырева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Обоснование.** Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставного аппарата, а также костной и мышечной ткани. Частота патологических фенотипов состава тела у пациентов с РА превышает таковую у здоровых лиц. Многочисленные факторы, связанные как с самим заболеванием, так и факторами образа жизни, могут влиять на состав тела у больных РА.

**Цель.** Оценить нутритивный статус и его связь с различными фенотипами состава тела у женщин с РА.

**Материалы и методы.** В исследование включена 91 женщина с РА (медиана возраста 60,0 [51,0; 67,0] лет). Выполнены анкетирование, определение статуса питания по опроснику Mini nutritional assessment (MNA), антропометрические измерения, клинико-лабораторное обследование. Для оценки состава тела и минеральной плотности кости (МПК) использовалась двухэнергетическая рентгеновская денситометрия.

**Результаты.** Риск мальнутриции и мальнутрицию суммарно имели 44% обследованных пациенток. Установлены корреляции между состоянием питания по опроснику MNA и общей и аппендикулярной мышечной массой ( $r=0,30$ ;  $p=0,003$  и  $r=0,35$ ;  $p=0,001$  соответственно), между индексом массы тела и МПК поясничного отдела позвоночника ( $r=0,23$ ;  $p=0,030$ ), МПК шейки бедра ( $r=0,30$ ;  $p=0,004$ ) и МПК общего показателя бедра ( $r=0,33$ ;  $p=0,001$ ). Многофакторный анализ выявил взаимосвязь саркопенического фенотипа с нутритивным статусом по MNA <24 баллов (отношение шансов (ОШ) 2,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–7,69;  $p=0,039$ ), суточным потреблением кальция с пищей <500 мг/сут (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,01–7,45;  $p=0,048$ ) и окружностью плеча <25 см (ОШ 6,02; 95% ДИ 1,48–24,53;  $p=0,013$ ). Фенотип ожирения ассоциировался со статусом питания по MNA <24 баллов (ОШ 4,97; 95% ДИ 1,33–18,54;  $p=0,018$ ) и окружностью плеча >25 см (ОШ 4,07; 95% ДИ 1,21–13,77;  $p=0,024$ ). Остеопоротический фенотип ассоциировался с возрастом >55 лет (ОШ 7,81; 95% ДИ 2,12–28,80;  $p=0,002$ ), нутритивным статусом по MNA <24 баллов (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,06–1,96;  $p=0,019$ ) и низкой аппендикулярной мышечной массой (ОШ 4,57; 95% ДИ 1,38–15,13;  $p=0,013$ ).

**Заключение.** Частота сниженного статуса питания составила 44% среди обследованных женщин с РА. Выявлено, что все патологические фенотипы состава тела ассоциировались со сниженным нутритивным статусом по MNA.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** состав тела; ревматоидный артрит; остеопороз; саркопения; ожирение; мальнутриция.

## BODY COMPOSITION AND NUTRITIONAL STATUS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

© Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya\*, Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory disease with a predominant joint lesion, as well as bones and muscles. The frequency of pathological phenotypes of body composition in patients with RA exceeds that in healthy individuals. Numerous factors can affect the body composition of RA patients, related to both the disease itself and lifestyle factors.

**Aim:** to assess the nutritional status and its relationship with phenotypes of body composition in women with rheumatoid arthritis.

**Materials and methods:** 91 women (average age 60.0 [51.0; 67.0] years) with RA underwent clinical and laboratory examination, dual-energy X-ray absorptiometry. Nutritional status was assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire.

**Results:** in total, the risk of malnutrition and malnutrition was identified in 44% of the examined patients. Correlations were established between the nutritional status by MNA and total and appendicular muscle mass ( $r=0.30$ ,  $p=0.003$  and  $r=0.35$ ,  $p=0.001$ , respectively), between body mass index and bone mineral density (BMD) of lumbar spine ( $r=0.23$ ,  $p=0.030$ ), BMD of femoral neck ( $r=0.30$ ,  $p=0.004$ ) and the BMD of total hip ( $r=0.33$ ,  $p=0.001$ ). Multivariate analysis revealed the association of sarcopenic phenotype with nutritional status by MNA <24 points (OR 2.85 (95%CI 1.05–7.69),  $p=0.039$ ), daily calcium intake <500 mg/day (OR 2.74 (95%CI 1.01–7.45),  $p=0.048$ ) and upper arm circumference <25 cm (OR 6.02 (95%CI 1.48–24.53),  $p=0.013$ ). The obesity phenotype was associated with the risk of malnutrition (OR 4.97 (95%CI 1.33–18.54),  $p=0.018$ ) and upper arm circumference >25 cm (OR 4.07 (95%CI 1.21–13.77),  $p=0.024$ ). The phenotype of osteoporosis was associated with age >55 years (OR 7.81 (95%CI 2.12–28.80),  $p=0.002$ ), nutritional status by MNA <24 points (OR 1.45 (95%CI 1.06–1.96),  $p=0.019$ ) and sarcopenic phenotype (OR 4.57 (95%CI 1.38–15.13),  $p=0.013$ ).

**Conclusion:** the frequency of low nutritional status was 44% among the examined women with RA. It was revealed that all pathological phenotypes of body composition were associated with a reduced nutritional status according to MNA.

**KEYWORDS:** body composition; rheumatoid arthritis; osteoporosis; sarcopenia; obesity; malnutrition.



## ОБОСНОВАНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — тяжелое инвалидизирующее заболевание, в основе которого лежат процессы аутоиммунного воспаления соединительной ткани, что обуславливает возможность поражения практически любых органов и систем. Повышение активности провоспалительных цитокинов, снижение физической активности, в первую очередь вследствие частого поражения суставов, гормональный дисбаланс, в том числе ятрогенный (вызванный использованием глюкокортикоидов при лечении РА), приводят к различным нарушениям состава тела ввиду того, что эти факторы негативно воздействуют на мышечную и костную ткань [1, 2]. Следствием этого может быть развитие вторичных саркопении (СП) и остеопороза (ОП). Также возможно формирование порочного круга, когда потеря мышечной массы является основной причиной слабости и ограничения двигательной активности, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на костной ткани, а также может способствовать развитию ожирения. Нарушения композиционного состава тела у больных РА могут быть связаны с ухудшением белкового и энергетического обмена в организме, возникающим в связи с поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушениями всасывания и переваривания пищи на фоне глюкокортикоидной терапии [3, 4].

РА не только характеризуется тяжелыми соматическими симптомами, но и налагает тяжелое финансовое бремя на пациентов, что также может быть одной из причин нарушенного статуса питания. В целом состояние питания, или нутритивный статус, является широким понятием, объединяющим клинические, антропометрические, лабораторные данные и инструментальные показатели.

Статус питания в более ранних работах оценивался в связи с необходимостью нутритивной поддержки пациентов преимущественно хирургических и реанимационных отделений, но в последние годы эта проблема все чаще привлекает внимание врачей терапевтических специальностей вследствие обнаруженных различных патогенетических механизмов, связанных с мальнутрицией [5–7]. В ретроспективном исследовании Tian P. и соавт., проанализировавших данные почти 2000 пациентов с РА, показано, что мальнутриция тесно связана с повышенным риском смертности от всех причин, на основании чего авторами сделан вывод о необходимости скрининга пациентов с РА на предмет недостаточности питания [8]. Однако результаты исследований нутритивного статуса у пациентов с ревматическими заболеваниями, особенно в России, в настоящее время публикуются редко.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить нутритивный статус и его связь с различными фенотипами состава тела у женщин с РА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проведено в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Москва).

### Исследуемая популяция

*Популяция:* женщины с РА.

*Критерии включения:* женский пол, возраст от 40 до 75 лет, достоверный РА, диагностированный в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010), отсутствие асептических некрозов костей, образующих тазобедренные, коленные, плечевые и локтевые суставы, отсутствие эндопротезов суставов и вертебральных металлоконструкций, функциональная недостаточность суставов не больше 3-го класса, отсутствие соматических заболеваний с потенциально отрицательным влиянием на костную и мышечную ткань.

*Критерии исключения:* миопатии в анамнезе или выявленные при обследовании, когнитивные и психические нарушения.

### Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

### Методы

Пациентки были опрошены по оригинальной анкете, разработанной с учетом целей настоящего исследования, заполнили опросник Mini Nutritional Assessment (MNA®) для оценки нутритивного статуса и анкету по суточному потреблению кальция с продуктами питания. MNA включает 18 вопросов, ответы на которые оценивались в баллах. Результат 24–30 баллов соответствует нормальному нутритивному статусу, 17–23,5 балла — риску мальнутриции, менее 17 баллов — мальнутриции. Русскоязычная версия опросника доступна на открытом интернет-ресурсе [9].

Всем женщинам проводили антропометрические измерения (определение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружностей доминантных голени и плеча, талии и бедер). Лабораторное обследование включало проведение клинического и биохимического анализа крови, определение С-реактивного белка и витамина D (25(OH)D).

Состав тела определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray Absorptiometry — DXA, Lunar, GE, USA). Анализировали общую и аппендикулярную мышечную массу (ОММ и АММ соответственно), общую и аппендикулярную жировую массу (ОЖМ и АЖМ соответственно). Рассчитывали аппендикулярный мышечный и жировой индексы (АМИ и АЖИ соответственно), представляющие собой отношение АММ и АЖМ к квадрату роста. АММ < 15 кг или АМИ < 5,5 кг/м<sup>2</sup> были критерием саркопенического фенотипа. ОЖМ ≥ 35% являлась критерием фенотипа ожирения. Минеральную плотность кости (МПК) определяли в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальном отделе бедра (шейка бедра — ШБ и общий показатель бедра — ОПБ). Критерием остеопоротического фенотипа являлся Т-критерий ≤ -2,5 стандартных отклонений (СО).

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения STATISTICA (data analysis software system, version 12, StatSoft, Inc.). Количественные данные проверены на соответствие закону нормального распределения методом Шапиро–Уилка. Большинство

показателей не соответствовало нормальному распределению, поэтому данные представлены в виде медианы и интервала между 25-м и 75-м перцентилями (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Дискретные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение результатов между двумя независимыми группами проводили, используя U-тест Манна–Уитни и критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Проводились корреляционный анализ по Спирмену ( $r$  — коэффициент корреляции), однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистическая значимость полагалась при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 02 от 27 января 2022 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика группы представлена в таблице 1. Нормальный нутритивный статус по опроснику MNA

определен у 51 (56,0%) пациентки, вероятная мальнутриция — у 39 (42,9%), у 1 (1,1%) женщины выявлена мальнутриция. Лица с мальнутрицией и вероятной мальнутрицией были объединены в группу сниженного нутритивного статуса. Проведено сравнение по анамнестическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным в зависимости от нутритивного статуса. Группы не различались по возрасту, ИМТ, длительности и активности РА (табл. 2).

Установлены прямые корреляционные связи между состоянием питания по опроснику MNA и OMM ( $r=0,30$ ;  $p=0,003$ ), АММ ( $r=0,35$ ;  $p=0,001$ ) и АМИ ( $r=0,28$ ;  $p=0,006$ ). Общий балл по MNA не коррелировал с показателями состояния костной и жировой ткани. Выявлены взаимосвязи между ИМТ и МПК<sub>L1-L4</sub> ( $r=0,23$ ;  $p=0,030$ ), МПК<sub>ШБ</sub> ( $r=0,30$ ;  $p=0,004$ ) и МПК<sub>ОПБ</sub> ( $r=0,33$ ;  $p=0,001$ ). МПК<sub>ШБ</sub> и МПК<sub>ОПБ</sub> коррелировали с окружностью плеча ( $r=0,37$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,38$ ;  $p=0,001$  соответственно), голени ( $r=0,40$ ;  $p<0,001$  и  $r=0,37$ ;  $p=0,001$  соответственно) и бедер ( $r=0,27$ ;  $p=0,024$  и  $r=0,28$ ;  $p=0,018$  соответственно). Не обнаружено корреляций между параметрами состава тела и сопутствующими заболеваниями органов ЖКТ, потреблением кальция с пищей, уровнем общего белка, альбумина, креатинина и 25(OH)D в сыворотке крови.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика женщин с РА, включенных в исследование

| Параметр                                                 | N=91                  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| Возраст, лет                                             | 60,0 [51,0; 67,0]     |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                   | 26,5 [22,9; 29,7]     |
| избыточная масса тела, n (%)                             | 35 (38,4)             |
| ожирение, n (%)                                          | 22 (24,2)             |
| Женщин в постменопаузе, n (%)                            | 77 (84,6)             |
| Длительность постменопаузы, лет                          | 12,0 [6,0; 19,0]      |
| Суточное потребление кальция с пищей, мг                 | 585,7 [475,0; 833,6]  |
| Курение, n (%)                                           | 8 (8,8)               |
| Сопутствующие заболевания органов ЖКТ, n (%):            | 55 (60,4)             |
| заболевания пищевода, n (%)                              | 11 (12,1)             |
| хронический гастрит, n (%)                               | 53 (58,2)             |
| язвенная болезнь, n (%)                                  | 13 (14,3)             |
| желчекаменная болезнь, n (%)                             | 12 (13,2)             |
| Количество пациентов с переломами в анамнезе, n (%)      | 24 (26,4)             |
| переломы позвонков, n (%)                                | 9 (9,9)               |
| периферические переломы, n (%)                           | 15 (16,5)             |
| Длительность заболевания, лет                            | 9,0 [6,0; 20,0]       |
| Терапия:                                                 |                       |
| базисные противовоспалительные препараты, n (%)          | 66 (72,5)             |
| биологическая терапия, n (%)                             | 33 (36,3)             |
| ГК*, n (%)                                               | 54 (59,3)             |
| длительность приема ГК, лет                              | 5,0 [2,0; 10,0]       |
| кумулятивная доза ГК, мг (в преднизолоновом эквиваленте) | 10 950 [3650; 21 900] |
| Серопозитивность по РФ** / АЦЦП***, n (%)                | 71 (80,7) / 67 (79,8) |
| СОЭ, мм/ч                                                | 22,0 [13,0; 38,0]     |
| СРБ, мг/л                                                | 7,5 [1,4; 21,1]       |
| DAS28, балл                                              | 5,12 [4,40; 5,80]     |

**Примечание.** \* — прием пероральных ГК >3 мес; \*\*РФ — ревматоидный фактор, анализ выполнен у 88 человек; \*\*\*АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, анализ выполнен у 84 человек. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Качественные показатели представлены в виде долей.

Таблица 2. Сравнительная характеристика женщин с РА в зависимости от нутритивного статуса по MNA

| Параметр                                      | Сниженный<br>нутритивный статус<br>N=40 | Нормальный<br>нутритивный статус<br>N=51 | p            |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------------|
| Возраст, лет                                  | 64,0 [52,5; 69,0]                       | 59,0 [51,0; 64,0]                        | >0,05        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                        | 26,1 [22,9; 29,0]                       | 26,6 [23,4; 31,3]                        | >0,05        |
| Женщин в постменопаузе, n (%)                 | 33 (82,5)                               | 44 (86,3)                                | >0,05        |
| Длительность постменопаузы, лет               | 14,0 [9,0; 21,0]                        | 11,0 [4,0; 18,0]                         | >0,05        |
| Длительность РА, лет                          | 11,0 [7,0; 25,0]                        | 9,0 [6,5; 15,0]                          | >0,05        |
| СОЭ, мм/ч                                     | 25,0 [18,0; 42,0]                       | 18,5 [11,0; 35,0]                        | >0,05        |
| СРБ, мг/л                                     | 7,3 [1,3; 22,2]                         | 6,7 [1,4; 15,9]                          | >0,05        |
| 25(OH)D, нг/мл                                | 24,5 [15,3; 30,7]                       | 26,5 [20,3; 33,0]                        | >0,05        |
| DAS28, балл                                   | 5,29 [4,71; 5,80]                       | 4,91 [4,25; 5,70]                        | >0,05        |
| Общий белок, г/л                              | 71,8 [70,2; 76,6]                       | 72,9 [69,6; 75,1]                        | >0,05        |
| Альбумин, г/л                                 | 44,8 [40,3; 47,0]                       | 44,0 [41,7; 46,6]                        | >0,05        |
| Сопутствующие заболевания органов ЖКТ, n (%): | 24 (60,0)                               | 31 (60,8)                                | >0,05        |
| заболевания пищевода, n (%)                   | 6 (15,0)                                | 5 (9,8)                                  | >0,05        |
| хронический гастрит, n (%)                    | 21 (52,5)                               | 32 (62,7)                                | >0,05        |
| язвенная болезнь, n (%)                       | 9 (22,5)                                | 4 (7,8)                                  | <b>0,047</b> |
| желчекаменная болезнь, n (%)                  | 6 (15,5)                                | 6 (11,8)                                 | >0,05        |
| Костный минеральный компонент, г              | 1899 [1698; 2185]                       | 2041 [1784; 2267]                        | >0,05        |
| МПК, г/см <sup>2</sup> :                      |                                         |                                          |              |
| L1–L4                                         | 1,057 [0,882; 1,174]                    | 1,059 [0,904; 1,196]                     | >0,05        |
| ШБ                                            | 0,813 [0,696; 0,879]                    | 0,841 [0,751; 0,948]                     | >0,05        |
| ПОБ                                           | 0,831 [0,753; 0,951]                    | 0,870 [0,797; 0,991]                     | >0,05        |
| Риск остеопоротических переломов по FRAX*, %: |                                         |                                          |              |
| основных локализаций                          | 22,0 [14,0; 34,0]                       | 14,5 [11,0; 26,0]                        | >0,05        |
| бедр                                          | 4,9 [1,1; 7,5]                          | 2,2 [1,2; 3,9]                           | <b>0,035</b> |
| ОММ, кг                                       | 39,2 [34,3; 41,6]                       | 39,9 [35,6; 43,9]                        | >0,05        |
| АММ, кг                                       | 15,9 [14,4; 17,6]                       | 17,2 [15,3; 19,1]                        | <b>0,048</b> |
| АМИ, кг/м <sup>2</sup>                        | 6,2 [5,7; 7,1]                          | 6,4 [5,8; 7,3]                           | >0,05        |
| АЖМ, кг                                       | 12,3 [9,3; 14,9]                        | 12,0 [10,7; 16,2]                        | >0,05        |
| АЖИ, кг/м <sup>2</sup>                        | 4,8 [3,5; 5,8]                          | 5,0 [4,0; 6,2]                           | >0,05        |
| ОЖМ, %                                        | 39,1 [34,1; 45,1]                       | 39,9 [35,4; 45,8]                        | >0,05        |
| Окружности недоминантных конечностей, см:     |                                         |                                          |              |
| плечо                                         | 28,0 [24,0; 31,5]                       | 29,0 [27,2; 32,0]                        | >0,05        |
| голень                                        | 33,5 [31,5; 37,0]                       | 34,5 [32,5; 36,0]                        | >0,05        |
| Окружность талии (ОТ), см                     | 83,8 [78,8; 90,5]                       | 86,0 [79,0; 95,0]                        | >0,05        |
| Окружность бедер (ОБ), см                     | 101,5 [97,0; 108,0]                     | 101,5 [96,0; 108,0]                      | >0,05        |
| Отношение ОТ/ОБ                               | 0,81 [0,77; 0,89]                       | 0,84 [0,80; 0,89]                        | >0,05        |

Примечание. \* — приведены результаты определения риска по FRAX без включения МПК ШБ. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Качественные показатели представлены в виде долей.

Сравнение показателей нутритивного статуса в группах женщин с основными патологическими фенотипами состава тела представлено в таблице 3.

Для определения факторов, влияющих на наличие того или иного фенотипа состава тела, проведен логистический регрессионный анализ. В ходе однофакторного анализа выявлены ассоциации саркопенического фенотипа с нутритивным статусом по MNA <24 баллов, суточным потреблением кальция с пищей менее 500 мг, окружностью плеча недоминантной руки <25 см и наличием остеопоротического фенотипа. Не обнаружено связи с возрастом, заболеваниями ЖКТ, частотой потребления продуктов, богатых белком, количе-

ством кальция, поступающего с пищей, и лабораторными показателями. При проведении многофакторного анализа ассоциация саркопенического фенотипа с вышеперечисленными факторами подтвердилась (табл. 4).

Для определения связи между статусом питания и фенотипом ожирения проведено сравнение пациенток с РА в зависимости от его наличия (табл. 3). Регрессионный анализ выявил связь фенотипа ожирения с нутритивным статусом по MNA <24 баллов и окружностью недоминантного плеча >25 см. Не выявлено ассоциации фенотипа ожирения с остеопоротическим и саркопеническим фенотипом (табл. 5).

Таблица 3. Показатели нутритивного статуса у женщин с РА и различными фенотипами

| Показатель                                                   | Саркопенический фенотип      |                              | р      | Фенотип ожирения     |                      | р      | Остеопоротический фенотип |                      | р     |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|----------------------|----------------------|--------|---------------------------|----------------------|-------|
|                                                              | АМИ<5,5 или АММ<15 кг (N=23) | АМИ≥5,5 или АММ≥15 кг (N=68) |        | ОЖМ≥35% (N=63)       | ОЖМ<35% (N=28)       |        | T≤-2,5 (N=32)             | T>-2,5 (N=59)        |       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 23,1 [20,7; 25,3]            | 27,6 [24,2; 30,9]            | <0,001 | 27,7 [25,0; 31,0]    | 22,1 [20,7; 25,5]    | <0,001 | 24,7 [21,7; 28,1]         | 27,1 [23,5; 30,9]    | 0,017 |
| Нутритивный статус по MNA, балл                              | 23,0 [21,5; 25,0]            | 25,0 [22,5; 26,0]            | 0,011  | 25,0 [22,5; 26,0]    | 24,0 [21,0; 26,0]    | >0,05  | 23,5 [22,0; 25,0]         | 25,0 [22,5; 26,0]    | 0,011 |
| Лица с вероятной мальнутрицией, п (%)                        | 14 (60,9)                    | 26 (38,2)                    | >0,05  | 25 (39,7)            | 15 (53,6)            | >0,05  | 19 (59,4)                 | 21 (35,6)            | 0,029 |
| Потребление молочных продуктов ежедневно, п (%)              | 19 (82,6)                    | 60 (88,2)                    | >0,05  | 55 (87,3)            | 24 (85,7)            | >0,05  | 28 (87,5)                 | 51 (86,4)            | >0,05 |
| Потребление 2 и более порций бобовых или яиц в неделю, п (%) | 18 (78,3)                    | 54 (79,4)                    | >0,05  | 48 (76,2)            | 24 (85,7)            | >0,05  | 27 (84,4)                 | 45 (76,3)            | >0,05 |
| Ежедневное потребление мяса, рыбы или птицы, п (%)           | 14 (60,9)                    | 50 (73,5)                    | >0,05  | 44 (69,8)            | 20 (71,4)            | >0,05  | 23 (71,9)                 | 41 (69,5)            | >0,05 |
| Потребление овощей и фруктов ≥ 2 раз в день, п (%)           | 15 (65,2)                    | 51 (75,0)                    | >0,05  | 44 (69,8)            | 22 (78,6)            | >0,05  | 26 (81,3)                 | 40 (67,8)            | >0,05 |
| Суточное потребление кальция с пищей, мг                     | 460,9 [379,3; 668,2]         | 623,2 [504,8; 874,7]         | 0,005  | 602,7 [484,9; 843,3] | 568,6 [463,0; 831,0] | >0,05  | 577,1 [455,0; 833,6]      | 588,2 [484,6; 842,0] | >0,05 |
| Сопутствующая патология ЖКТ, п (%):                          |                              |                              |        |                      |                      |        |                           |                      |       |
| Заболевания пищевода, п (%)                                  | 5 (21,7)                     | 6 (8,8)                      | >0,05  | 11 (17,5)            | 0                    | 0,018  | 6 (18,8)                  | 5 (8,5)              | >0,05 |
| Язвенная болезнь, п (%)                                      | 2 (8,7)                      | 11 (16,2)                    | >0,05  | 9 (14,3)             | 4 (14,3)             | >0,05  | 6 (18,8)                  | 7 (11,9)             | >0,05 |
| Желчекаменная болезнь, п (%)                                 | 1 (4,3)                      | 11 (16,2)                    | >0,05  | 10 (15,9)            | 2 (7,1)              | >0,05  | 4 (12,5)                  | 8 (13,6)             | >0,05 |
| Окружности недоминантных конечностей, см:                    |                              |                              |        |                      |                      |        |                           |                      |       |
| плечо                                                        | 25,2 [23,8; 28,0]            | 30,0 [28,0; 33,0]            | <0,001 | 30,0 [27,0; 33,0]    | 27,0 [24,2; 29,0]    | 0,001  | 26,2 [24,0; 29,5]         | 29,8 [27,2; 32,1]    | 0,004 |
| голень                                                       | 31,8 [30,2; 35,0]            | 34,5 [33,0; 38,0]            | <0,001 | 35,0 [32,0; 38,0]    | 33,0 [32,0; 34,5]    | 0,025  | 33,0 [31,5; 36,0]         | 34,8 [33,0; 38,0]    | 0,035 |
| ОТ, см                                                       | 80,0 [74,0; 84,0]            | 88,0 [82,0; 95,0]            | 0,001  | 89,0 [81,0; 96,0]    | 80,0 [72,0; 84,0]    | <0,001 | 81,5 [77,3; 93,0]         | 87,0 [80,0; 94,0]    | >0,05 |
| ОБ, см                                                       | 97,5 [93,5; 101,0]           | 104,0 [99,0; 109,5]          | 0,001  | 104,0 [99,0; 109,0]  | 95,0 [91,0; 99,7]    | <0,001 | 99,0 [94,0; 107,0]        | 103,0 [98,0; 109,0]  | >0,05 |
| отношение ОТ/ОБ                                              | 0,8 [0,8; 0,9]               | 0,8 [0,8; 0,9]               | >0,05  | 0,9 [0,8; 0,9]       | 0,8 [0,8; 0,9]       | >0,05  | 0,8 [0,8; 0,9]            | 0,8 [0,8; 0,9]       | >0,05 |
| ОММ, кг                                                      | 33,9 [32,1; 35,0]            | 41,0 [38,9; 44,1]            | <0,001 | 39,7 [35,3; 43,7]    | 39,6 [35,4; 42,1]    | >0,05  | 11,7 [8,9; 14,5]          | 12,2 [11,0; 16,5]    | >0,05 |
| АММ, кг                                                      | 14,0 [13,3; 14,5]            | 17,5 [16,2; 19,2]            | <0,001 | 16,8 [15,0; 19,1]    | 16,6 [15,0; 18,4]    | >0,05  | 4,7 [3,6; 5,7]            | 4,8 [4,0; 6,4]       | >0,05 |
| АМИ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 5,4 [5,2; 5,7]               | 6,8 [6,2; 7,5]               | <0,001 | 6,4 [5,8; 7,4]       | 6,3 [5,8; 7,1]       | >0,05  | 38,2 [34,1; 44,1]         | 39,7 [34,7; 45,6]    | >0,05 |
| Пациенты с АММ <15 кг или АМИ <5,5 кг/м <sup>2</sup>         | -                            | -                            |        | 17 (27,0)            | 6 (21,4)             | >0,05  | 21 (65,6)                 | 42 (71,2)            | >0,05 |
| АЖМ, кг                                                      | 11,3 [8,7; 12,8]             | 13,2 [11,1; 16,5]            | 0,004  | 14,2 [11,7; 16,5]    | 9,5 [8,1; 11,5]      | <0,001 | 11,7 [8,9; 14,5]          | 12,2 [11,0; 16,5]    | >0,05 |
| АЖИ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 4,1 [3,3; 5,3]               | 5,1 [4,4; 6,4]               | 0,005  | 5,4 [4,6; 6,4]       | 3,7 [3,3; 4,4]       | <0,001 | 4,7 [3,6; 5,7]            | 4,8 [4,0; 6,4]       | >0,05 |
| ОЖМ, %                                                       | 40,9 [35,0; 46,5]            | 39,3 [34,4; 43,5]            | >0,05  | 41,9 [38,7; 46,3]    | 33,1 [30,4; 34,2]    | <0,001 | 38,2 [34,1; 44,1]         | 39,7 [34,7; 45,6]    | >0,05 |
| Пациенты с ОЖМ > 35%, п (%)                                  | 17 (73,9)                    | 46 (67,6)                    | >0,05  | -                    | -                    | -      | 21 (65,6)                 | 42 (71,2)            | >0,05 |
| Общий белок, г/л                                             | 71,5 [70,0; 74,2]            | 72,6 [69,7; 76,4]            | >0,05  | 72,4 [68,7; 75,1]    | 73,9 [70,7; 76,2]    | >0,05  | 71,3 [68,0; 74,6]         | 73,2 [70,3; 76,4]    | >0,05 |
| Альбумин, г/л                                                | 42,4 [39,1; 46,1]            | 44,2 [41,1; 47,2]            | >0,05  | 44,1 [40,8; 46,9]    | 43,5 [40,3; 46,4]    | >0,05  | 42,6 [39,5; 45,9]         | 44,2 [41,7; 47,3]    | >0,05 |

**Примечание.** Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Качественные показатели представлены в виде долей.

Таблица 4. Взаимосвязь саркопенического фенотипа с параметрами статуса питания у пациентов с РА (логистический регрессионный анализ)

| Показатели                                      | Однофакторный     |       | Многофакторный    |       |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|
|                                                 | ОШ (95% ДИ)       | р     | ОШ (95% ДИ)       | р     |
| Заболевания пищевода                            | 1,72 (0,20–1,40)  | 0,196 |                   |       |
| Язвенная болезнь                                | 1,96 (0,39–10,0)  | 0,404 |                   |       |
| Желчекаменная болезнь                           | 4,17 (0,49–33,33) | 0,187 |                   |       |
| Нутритивный статус по MNA <24 баллов            | 4,05 (1,40–11,72) | 0,009 | 2,85 (1,05–7,69)  | 0,039 |
| Ежедневное потребление молочных продуктов       | 0,63 (0,17–2,38)  | 0,493 |                   |       |
| Потребление менее 2 порций бобовых/яиц в неделю | 1,07 (0,33–4,90)  | 0,907 |                   |       |
| Ежедневное потребление мяса/рыбы/птицы          | 0,56 (0,20–1,54)  | 0,254 |                   |       |
| Потребление кальция <500 мг/сут                 | 6,10 (2,13–17,46) | 0,001 | 2,74 (1,01–7,45)  | 0,048 |
| Общий белок                                     | 0,93 (0,83–1,05)  | 0,256 |                   |       |
| Альбумин                                        | 0,92 (0,81–1,04)  | 0,292 |                   |       |
| Креатинин                                       | 0,96 (0,92–1,01)  | 0,081 |                   |       |
| 25(ОН)D                                         | 1,00 (0,98–1,09)  | 0,332 |                   |       |
| Окружность плеча <25 см                         | 9,17 (2,74–30,63) | 0,001 | 6,02 (1,48–24,53) | 0,013 |
| Остеопоротический фенотип                       | 5,63 (2,00–15,81) | 0,001 | 2,61 (0,97–6,97)  | 0,056 |
| Фенотип ожирения                                | 1,36 (0,46–3,97)  | 0,576 |                   |       |

**Таблица 5.** Взаимосвязь фенотипа ожирения с параметрами статуса питания у пациентов с РА (логистический регрессионный анализ)

| Показатели                                      | Однофакторный     |              | Многофакторный    |              |
|-------------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                                 | ОШ (95% ДИ)       | p            | ОШ (95% ДИ)       | p            |
| Заболевания пищевода                            | -                 |              |                   |              |
| Язвенная болезнь                                | 1,09 (0,30–3,99)  | 0,894        |                   |              |
| Желчекаменная болезнь                           | 2,27 (0,45–11,11) | 0,198        |                   |              |
| Нутритивный статус по MNA <24 баллов            | 4,67 (1,44–15,16) | <b>0,011</b> | 4,97 (1,33–18,54) | <b>0,018</b> |
| Ежедневное потребление молочных продуктов       | 0,87 (0,24–3,22)  | 0,837        |                   |              |
| Потребление менее 2 порций бобовых/яиц в неделю | 0,53 (0,16–1,81)  | 0,310        |                   |              |
| Ежедневное потребление мяса/рыбы/птицы          | 1,08 (0,40–2,94)  | 0,879        |                   |              |
| Потребление кальция <500 мг/сут                 | 1,49 (0,56–3,95)  | 0,420        |                   |              |
| 25(ОН)D                                         | 1,01 (0,97–1,06)  | 0,462        |                   |              |
| Общий белок <75 г/л                             | 2,47 (0,89–6,82)  | 0,081        |                   |              |
| Креатинин                                       | 0,99 (0,97–1,02)  | 0,588        |                   |              |
| Окружность плеча >25 см                         | 4,85 (1,55–15,22) | <b>0,007</b> | 4,07 (1,21–13,77) | <b>0,024</b> |
| Саркопенический фенотип                         | 0,74 (0,25–2,16)  | 0,576        |                   |              |
| Остеопоротический фенотип                       | 1,29 (0,51–3,29)  | 0,585        |                   |              |

**Таблица 6.** Взаимосвязь остеопоротического фенотипа с параметрами статуса питания у пациентов с РА (логистический регрессионный анализ)

| Показатели                                           | Однофакторный     |              | Многофакторный    |              |
|------------------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                                      | ОШ (95% ДИ)       | p            | ОШ (95% ДИ)       | p            |
| Возраст >55 лет                                      | 7,24 (2,21–23,64) | <b>0,001</b> | 7,81 (2,12–28,80) | <b>0,002</b> |
| Нутритивный статус по MNA <24 баллов                 | 1,45 (1,14–1,88)  | <b>0,004</b> | 1,45 (1,06–1,96)  | <b>0,019</b> |
| Ежедневное потребление молочных продуктов            | 0,91 (0,25–3,35)  | 0,887        |                   |              |
| Потребление 2 или более порций бобовых/яиц в неделю  | 0,59 (0,19–1,87)  | 0,369        |                   |              |
| Ежедневное потребление мяса/рыбы/птицы               | 0,89 (0,34–2,33)  | 0,813        |                   |              |
| Потребление 2 или более порций овощей/фруктов в день | 0,49 (0,17–1,39)  | 0,178        |                   |              |
| Суточное потребление кальция                         | 1,13 (0,28–4,49)  | 0,861        |                   |              |
| Заболевания пищевода                                 | 2,35 (0,64–8,60)  | 0,193        |                   |              |
| Язвенная болезнь                                     | 1,62 (0,48–5,40)  | 0,432        |                   |              |
| Желчекаменная болезнь                                | 0,86 (0,23–3,16)  | 0,815        |                   |              |
| ИМТ                                                  | 0,88 (0,79–0,99)  | <b>0,028</b> |                   |              |
| Окружность плеча <25 см                              | 6,92 (2,08–22,95) | <b>0,002</b> |                   |              |
| 25(ОН)D                                              | 1,00 (0,96–1,04)  | 0,889        |                   |              |
| Общий белок                                          | 0,92 (0,82–1,02)  | 0,119        |                   |              |
| Саркопенический фенотип                              | 5,63 (2,00–15,81) | <b>0,001</b> | 4,57 (1,38–15,13) | <b>0,013</b> |
| Фенотип ожирения                                     | 0,77 (0,30–1,97)  | 0,585        |                   |              |

У пациенток с остеопоротическим фенотипом ИМТ, нутритивный статус по MNA, окружности плеча, голени и параметры мышечной массы оказались значимо меньше, чем у женщин без ОП. Также среди них была более высокой доля лиц с риском мальнутриции. Не выявлено различий по частоте приема белковой пищи, в том числе молочных продуктов, суточному потреблению кальция с продуктами питания, мышечной, жировой массе и уровню белка и альбумина в сыворотке крови (табл. 3).

Проведенный однофакторный регрессионный анализ показал ассоциацию остеопоротического фенотипа с возрастом, нутритивным статусом по MNA, ИМТ, окружностью плеча и наличием саркопенического фенотипа. Не выявлено связи с суточным поступлением кальция с пищей, потреблением белковых продуктов, заболеваниями органов ЖКТ, уровнем витамина D и белка в сыворотке крови, а также с наличием фенотипа ожирения.

В многофакторную пошаговую модель включены факторы, не коррелировавшие между собой, в результате выявлена взаимосвязь между остеопоротическим фенотипом и возрастом старше 55 лет, MNA <24 баллов и саркопеническим фенотипом (табл. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Для РА, помимо суставного синдрома, характерно развитие системных явлений, которые сопровождаются пониженным аппетитом, усталостью, повышенной утомляемостью и общей слабостью. Все эти явления могут быть непосредственно связаны с мальнутрицией, определение которой субъективными методами широко распространено вследствие их доступности. В настоящей работе мы использовали с этой целью опросник MNA, согласно которому 44% обследованных женщин имели сниженный нутритивный статус. В сопоставимых по количеству участников работах Doubek J.G.C. и соавт. и Tański W. и соавт., где также использовался этот опросник, общая частота мальнутриции и риска мальнутриции составила 33,8 и 42,8% соответственно [10, 11]. При сравнительном анализе групп в зависимости от статуса питания оказалось, что частота сопутствующих заболеваний органов ЖКТ была одинаковой, за исключением язвенной болезни, которая превалировала среди пациенток с более низкими его показателями. Композиционный состав тела различался по мышечной составляющей в группах женщин с разным нутритивным статусом, а по костному минеральному компоненту и общей жировой массе различий не получено. В то же время при первичном определении 10-летней вероятности переломов бедра по FRAX (без учета данных денситометрии) она оказалась больше у женщин с мальнутрицией ( $p=0,035$ ). Мы не нашли различий в величине МПК у лиц с различным статусом питания, однако у женщин с остеопоротическим фенотипом медиана общего балла по MNA была меньше, а частота мальнутриции — больше, чем у пациенток с нормальным состоянием МПК. В ряде работ отмечена связь между результатами опросника MNA и состоянием костной ткани. Так, в исследовании Dogu B. и соавт. была установлена корреляция между общим баллом по MNA и МПК, а его величина в группе лиц с ОП была значимо меньше, чем в группе с остеопенией [12]. В работе японских авторов также отмечена связь между величиной МПК и нутритивным статусом по MNA [13]. Интересен тот факт, что мы не выявили связей между потреблением кальция с пищей и остеопоротическим фенотипом, в то же время такая ассоциация была установлена с саркопеническим фенотипом как в сравнительном анализе, так и в регрессионном, что соотносится с результатами других исследователей [14, 15]. В то же время Borg S. и соавт. и Verlaan S. и соавт. не нашли взаимосвязи между суточным поступлением кальция с продуктами питания и СП [16, 17]. Однако в этих исследованиях пациенты и с нормальной, и со сниженной мышечной массой говорили о потреблении кальция более 800 мг/сут. В нашей группе в целом суточное потребление кальция составило менее 600 мг, а у лиц с сар-

копеническим фенотипом оно было всего 460 мг/сут. Еще меньшее потребление кальция отмечено Seo M.H. и соавт.: у пациентов с СП — 316 мг/сут, с нормальной мышечной массой — 415 мг/сут [15]. Данные факты позволяют предположить, что назначение препаратов кальция в группах лиц с РА и низким его потреблением с пищей может оказаться полезным для предупреждения развития СП.

Отдельным заслуживающим внимания фактом является разница между числом пациенток в нашем исследовании, имевших ожирение по ИМТ (24,2%) и по данным DXA (69,2%). В настоящее время исследователи обращают внимание на то, что ИМТ сам по себе не может показать отдельный вклад жирового и мышечного компонента в общую массу тела [18]. В то же время растет понимание этой необходимости. Так, в 2021 г. опубликованы данные, обобщающие результаты 7 проспективных исследований с общей популяцией, включавшей 16 тысяч человек. Авторы продемонстрировали связь между избыточной жировой массой и повышенным риском смертности и сделали вывод о важной прогностической информации, предоставляемой при изучении композиционного состава тела, которая не могла быть получена только при определении ИМТ [19].

Мы не выявили различий по потреблению продуктов, богатых белком, в зависимости от статуса питания и композиционного состава тела. Также не обнаружено связи между фенотипами состава тела и уровнем общего белка, альбумина и 25(ОН)D в сыворотке крови. Отсутствие различий в содержании витамина D между различными фенотипами можно связать с тем, что большинство пациентов с РА независимо от наличия ОП дополнительно принимали препараты витамина D.

### Ограничения исследования

Исследование имело следующие ограничения: включались только женщины, больше половины из которых принимали глюкокортикоиды (ГК). Не оценивались пищевая ценность рациона и его качественный состав в целом, а использовались только опросник MNA и анкета по поступлению кальция с молочными продуктами за неделю, предшествовавшую опросу. Использовались пороговые значения низких АММ и АМИ, разработанные для пожилых людей, и единая точка разделения для диагностики ожирения по DXA независимо от возраста обследованных лиц.

### Направления дальнейших исследований

Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки влияния пищевого рациона на состояние мышечной, костной и жировой ткани с использованием пищевых дневников с детальным описанием потребляемых продуктов питания у больных с воспалительными заболеваниями, и в частности с РА. Подтверждение гипотезы о целесообразности назначения препаратов кальция для профилактики СП у лиц с недостаточным потреблением этого минерала с пищей также нуждается в проведении проспективного исследования с включением большего количества пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди обследованных женщин с РА 44% имели сниженный статус питания. Все патологические фенотипы состава тела были связаны с риском мальнутриции по MNA, а саркопенический — и с недостаточным потреблением кальция с пищей. Наличие остеопоротического фенотипа ассоциировалось с возрастом и низкой мышечной массой.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Государственное задание № 1021051403074-2.

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

**Участие авторов.** Торопцова Н.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Добровольская О.В. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Демин Н.В. — сбор материала; Козырева М.В. — сбор материала.

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

- Güler-Yüksel M, Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):592-606. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0335-7>
- Díaz BB, González DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2018;203(4):1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.09.002>
- dos Santos AT, Queiroz Assunção AA, Foschetti DA, et al. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):4282-4290.
- Markaki AG, Gkiouras K, Papakitsos C, et al. Disease Activity, Functional Ability and Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study in Greece. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(4):406. doi: <https://doi.org/10.31138/mjr.31.4.406>
- Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(4):475-486. doi: <https://doi.org/10.1177/0148607114566854>
- Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, et al. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14(4):215-226. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S181322>
- Montagut-Martínez P, Pérez-Cruzado D, García-Arenas JJ. Nutritional status measurement instruments for diabetes: A systematic psychometric review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5719. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17165719>
- Tian P, Xiong J, Wu W, et al. Impact of the malnutrition on mortality in Rheumatoid arthritis patients: A cohort study from NHANES 1999–2014. *Front Nutr.* 2023;9(4):215-226. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.993061>
- MNA. Available from: [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com) [cited 05.03.2023].
- Doubek JGC, Kahlow BS, Nishihara R, Skare TL. Rheumatoid arthritis and nutritional profile: A study in Brazilian females. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(10):1145-1151. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14394>
- Tański W, Wójciga J, Jankowska-Polańska B. Association between malnutrition and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2021;13(4):1259. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13041259>
- Dogu B, Sirzai H, Usen A, et al. Comparison of body composition, nutritional status, functional status, and quality of life between osteoporotic and osteopenic postmenopausal women. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(3):173-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.05.00>
- Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Factors Associated with Nutrition of Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Who Underwent the Mini Nutritional Assessment (MNA), Health Assessment Questionnaire Disability Index, and Body Composition Assessment by Bioelectrical Impedance Analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2020;66(3):219-223. doi: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.219>
- Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, et al. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas.* 2020;133:60-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.004>
- Seo MH, Kim MK, Park SE, et al. The association between daily calcium intake and sarcopenia in older, non-obese Korean adults: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2009. *Endocr J.* 2013;60(5):679-686. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.ej12-0395>
- ter Borg S, de Groot LCPGM, Mijnders DM, et al. Differences in nutrient intake and biochemical nutrient status between sarcopenic and nonsarcopenic older adults—results from the maastricht sarcopenia study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(5):393-401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.015>
- Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):267-274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.013>
- Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition.* 2003;19(7-8):597-604. doi: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(03\)00061-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(03)00061-3)
- Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, et al. Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from 7 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(3):639-646. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa339>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Добровольская Ольга Валерьевна**, к.м.н., н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [Olga V. Dobrovolskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia]; ORCID ID: 0000-0002-2809-0197; Researcher ID: AAF-2921-2021; Scopus Author ID: 57197823569; eLibrary SPIN: 1477-8189; e-mail: [olgavdobr@mail.ru](mailto:olgavdobr@mail.ru)

**Торопцова Наталья Владимировна**, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID ID: 0000-0003-4739-4302; Researcher ID: I-9030-2017; Scopus Author ID: 6507457856; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: [torop@iramn.ru](mailto:torop@iramn.ru)

**Демин Николай Викторович**, м.н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [Nikolay V. Demin, MD]; ORCID ID 0000-0003-0961-978; Researcher ID: AAF-3400-2021; Scopus Author ID: 7006802179; e-mail: [epid@iramn.ru](mailto:epid@iramn.ru)

**Козырева Мария Витальевна**, м.н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [Maria V. Kozyreva, MD]; ORCID ID 0000-0003-0560-3495; Researcher ID: HHZ-3451-2022; e-mail: [epid@iramn.ru](mailto:epid@iramn.ru)

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 16.03.2023. Одобрена к публикации: 30.03.2023.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Демин Н.В., Козырева М.В. Композиционный состав тела и нутритивный статус у женщин с ревматоидным артритом // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13126>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Toroptsova NV, Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Kozyreva MV. Body composition and nutritional status in women with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;26(1):31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13126>

## ОСТЕОНЕКРОЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ



© Д.Д. Теремов\*, В.А. Румянцев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Россия

Статья представляет собой описание клинического случая возникновения остеонекроза нижней челюсти у пациентки, получающей антирезорбтивную терапию на фоне рака молочной железы и щитовидной железы (диагноз установлен в 2011 г.). Через год были начаты курсы химиотерапевтического лечения, парентерально вводилась золедроновая кислота 4 мг, а затем деносумаб 120 мг. Спустя 9 лет после начала химиотерапевтического лечения в поликлинике по месту жительства пациентке были удалены зубы 4.4 и 4.5, в течение 2 мес. отсутствовали признаки заживления костной раны, в связи с чем врач стоматолог-хирург провел ревизию лунок удаленных зубов, чем спровоцировал ухудшение состояния тканей полости рта, снизилось качество жизни больной. Через 4 мес. после удаления зубов 4.4 и 4.5 пациентка обратилась в стоматологическую поликлинику Тверского государственного медицинского университета, где до настоящего момента получает комплексное антибактериальное, противовоспалительное и общеукрепляющее лечение, самочувствие и качество жизни больной улучшились.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеонекроз челюсти; золедроновая кислота; бисфосфонаты; клинический случай.

## OSTEONECROSIS OF THE LOWER JAW AS A COMPLICATION OF ANTIRESORPTIVE THERAPY

© Daniil D. Teremov\*, Vitaliy A. Rumyantsev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tver State Medical University», Tver, Russia

The article is a description of a clinical case of osteonecrosis of the mandible in a patient receiving antiresorptive therapy on the background of breast and thyroid cancer (diagnosis was established in 2011). A year later, courses of chemotherapeutic treatment were started, zoledronic acid 4 mg was administered parenterally, and then Denosumab 120 mg. 9 years after the start of chemotherapy in the clinic at the place of residence, the patient's teeth 4.4 and 4.5 were removed, within two months there were no signs of healing of the bone wound, in connection with which the dentist-surgeon performed an audit of the sockets of the extracted teeth, which provoked a deterioration in the condition of the tissues of oral cavity, decreased quality of life of the patient. Four months after the extraction of teeth 4.4 and 4.5 the patient turned to the dental clinic of the Tver State Medical University, where she is still receiving complex antibacterial, anti-inflammatory and restorative treatment. The patient's well-being and quality of life have been improved.

**KEYWORDS:** osteonecrosis of the jaw; zoledronic acid; bisphosphonates; case report.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число больных злокачественными новообразованиями возрастет вдвое, около 10 млн новых случаев раковых заболеваний регистрируется каждый год [1]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в 2020 г. было выявлено 556 036 случаев возникновения злокачественных новообразований, из них 256 069 у мужчин и 299 967 у женщин, скончался 291 461 человек, из них 156 514 мужчин и 134 947 женщин [2].

Пациентам онкологического профиля проводится комплексная терапия, включающая, помимо хирургических, также и химиотерапевтические методы лечения, целью которых являются профилактика и предупреждение распространения метастатического процесса в костной ткани. Назначая антирезорбтивную терапию пациентам со злокачественными новообразованиями,

врачи-онкологи не всегда информируют больных о высокой вероятности возникновения такого осложнения, как некроз челюсти [3].

В 2003 г. впервые в научной литературе были опубликованы сведения об атипичном течении остеомиелита, возникавшего в результате хирургического вмешательства на костной ткани челюстных костей у пациентов, получавших антирезорбтивную терапию [4]. Лекарственно-ассоциированный остеонекроз челюсти — это патологическое состояние, характеризующееся наличием оголенного участка кости в челюстно-лицевой области с отсутствием признаков заживления в течение 8 нед, при наличии у пациента антирезорбтивной терапии в анамнезе.

В настоящее время в мире описано около 15 000 случаев лекарственно-ассоциированного остеонекроза челюстей. Фармацевтические компании, занимающиеся производством антирезорбтивных препаратов класса бисфосфонатов, характеризуют вероятность

возникновения остеонекроза как нечастую ( $\geq 1$  на 1000,  $< 1$  на 100 случаев), а для препарата класса моноклональных антител «Деносумаб» — как редкую ( $\geq 1$  на 10000,  $< 1$  на 1000 случаев) [5]. По данным отечественных авторов, частота возникновения лекарственно-ассоциированных остеонекрозов челюстей составляет от 8 до 27% [6], а по данным зарубежных коллег — от 1 до 15% [7]. Чаще всего причиной возникновения остеонекроза у пациентов, получающих (получавших) бисфосфонаты или «Деносумаб», является инфицирование тканей при травматичном удалении зубов, травме слизистой оболочки протезами неудовлетворительного качества, оголении корней зубов при заболеваниях пародонта и т.д. Все это делает проблему возникновения данного заболевания актуальной и требует пристального внимания всего медицинского сообщества, а не только врачей-стоматологов.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка С., 1949 года рождения обратилась в стоматологическую поликлинику ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СП ТГМУ) с жалобами на боли в области нижней челюсти справа и не заживающие в течение 4 мес. лунки зубов 4.4 и 4.5.

Со слов пациентки, около 10 лет назад зубы 4.4, 4.5 были покрыты искусственными металлокерамическими коронками, за 4 мес. до обращения в СП ТГМУ в поликлинике по месту жительства ей были удалены указанные зубы по причине хронического апикального периодонтита и кариеса корней, после чего пациентке не была назначена антибактериальная терапия. В течение 2 мес. больную беспокоили боли и гноетечение из лунок удаленных зубов 4.4 и 4.5, самостоятельно применяла полоскания полости рта раствором хлоргексидина в концентрации 0,05%, улучшения не наступало. Спустя 3 мес. после удаления зубов обратилась в поликлинику по месту жительства, где отсутствие признаков регенерации тканей врач стоматолог-хирург связал с наличием экзостозов на внутренней поверхности нижней челюсти справа и провел коррекцию объема и формы альвеолярной части нижней челюсти справа путем отслаивания язычного слизисто-надкостничного лоскута и сглаживания фрезой; одновременно врачом был произведен отсроченный кюретаж лунок удаленных 4.4 и 4.5. Со слов больной, в течение недели после операции отмечалось незначительное улучшение, выделение гноя из лунок удаленных зубов прекратилось. На 8-й день после операции вновь возникли боли и появилось отделяемое из области вмешательства.

Через 4 мес. после экстракции зубов 4.4 и 4.5 пациентка С. обратилась в СП ТГМУ с жалобами на боли в области нижней челюсти справа и не заживающие лунки указанных зубов. При сборе анамнеза было выявлено, что больная в течение 11 лет состоит на учете в областном клиническом онкологическом диспансере по поводу онкологического заболевания левой молочной железы и щитовидной железы, где ей были проведены операции субтотальной резекции щитовидной железы, мастэктомии и лимфаденэктомии слева. По прошествии года у пациентки было обнаружено метастатическое поражение костной ткани VI и VII ребер слева и позвонков T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub>,

в связи с чем были начаты курсы химиотерапевтического лечения: по назначению лечащего врача-онколога парентерально вводилась золедроновая кислота 4 мг, а затем «Деносумаб» 120 мг.

Семейный анамнез по онкологическим заболеваниям неотягощен.

На внутриротовой контактной рентгенограмме, выполненной спустя 3 мес. после удаления зубов 4.4, 4.5, в проекции лунок признаков образования костной ткани нет, имеются секвестры от 1 до 3 мм в размере.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### Первичный осмотр спустя четыре месяца после удаления зубов в поликлинике по месту жительства

На момент осмотра при первичном обращении в СП ТГМУ состояние больной можно было оценить как удовлетворительное, конфигурация лица была не изменена, кожные покровы лица розового цвета, без патологических элементов, открывание рта свободное на 4,5 см, подбородочные, подчелюстные и шейные (поверхностные, глубокие) лимфатические узлы не пальпировались, тактильная и болевая чувствительность тканей челюстно-лицевой области не была нарушена. Слизистая оболочка полости рта в позиции зубов 4.4 и 4.5 была незначительно гиперемирована, отечна, слабоболезненна при пальпации. В области зубов 4.4, 4.5 визуализировался участок оголенной костной ткани размером 5 мм по ширине и 15 мм по длине, неподвижный, с неровной поверхностью, грязно-серого цвета, по периферии определялось нарушение прикрепления десны к кости челюсти с образованием участков неприкрепленной, свободной десны глубиной от 7 мм с вестибулярной стороны до 4 мм с язычной стороны оголенного участка, из-под десны выделялся гнойный экссудат. Лунки удаленных зубов были заполнены грануляционной тканью, обильно кровоточащей при зондировании, гнойным экссудатом. Отмечался ихорозный запах.

Врачом стоматологом-хирургом был поставлен диагноз «Обострение хронического остеомиелита нижней челюсти в области удаленных зубов 4.4, 4.5 (медикаментозный (?)) (K10.2)».

Под проводниковой анестезией раствором лидокаина 2% 4 мл были проведены секвестрэктомия и щадящий кюретаж лунок зубов 4.4 и 4.5, раневая поверхность была обработана раствором хлоргексидина 0,05% и ушита полигликолидной нитью. Пациентке была назначена лекарственная терапия по схеме: 1) доксициклин 100 мг по 1 таблетке 2 раза в день 5 дней; 2) «Ибуклин» (ибупрофен 400 мг + парацетамол 500 мг) по 1 таблетке 2 раза в день 3 дня. Пациентке было дано направление к лечащему врачу-онкологу для решения вопроса о возможности проведения «лекарственных каникул» в виде отмены антирезорбтивной терапии на период лечения у врача стоматолога-хирурга.

### Осмотр через 7 дней после операции

При контрольной явке спустя неделю после оперативного вмешательства пациентка предъявляла жалобы на умеренную болезненность в области проведенной

операции. Общее состояние можно было оценить как удовлетворительное, слизистая оболочка полости рта в области операции умеренно гиперемирована, слабо-болезненна при пальпации. Швы состоятельны, явлений экссудации нет.

Диагноз тот же.

Пациентке была проведена антисептическая обработка операционной области раствором хлоргексидина 0,05%, даны рекомендации по послеоперационному уходу.

Лечащий врач-онколог не дал своего согласия на проведение «лекарственных каникул», учитывая распространенность метастатического процесса в костной ткани организма пациентки.

### Осмотр через 14 дней после операции

Спустя 2 нед. после оперативного вмешательства больная жалоб не предъявляла. Общее состояние удовлетворительное, слизистая оболочка полости рта в области операции нормально увлажнена, раневая поверхность заживала вторичным натяжением. Швы состоятельны.

Диагноз тот же.

Пациентке была проведена антисептическая обработка операционной области раствором хлоргексидина 0,05% и сняты швы. В качестве поддерживающей терапии ей были назначены аппликации на область операции облепиховым маслом 3–5 раз в день в течение 14 дней.

### Осмотр через 6 месяцев после операции

По прошествии 6 мес. после оперативного вмешательства больная С. предъявляла жалобы на наличие оголенного участка костной ткани нижней челюсти справа, гноетечение и боли в области удаленных зубов 4.4, 4.5. Состояние больной можно было оценить как удовлетворительное, конфигурация лица была не изменена, кожные покровы лица розового цвета, без патологических элементов, открывание рта свободное на 4 см, подбородочные, подчелюстные и шейные (поверхност-

ные, глубокие) лимфатические узлы не пальпировались, тактильная и болевая чувствительность тканей челюстно-лицевой области была не нарушена (рис. 1). В позиции зубов 4.4, 4.5 определялись гиперемия, отечность, болезненность при пальпации слизистой оболочки полости рта. В области удаленных зубов 4.4, 4.5 визуализировался участок оголенной костной ткани размером 7 мм по ширине и 15 мм по длине, неподвижный, с неровной поверхностью, грязно-серого цвета, по периферии определялось нарушение прикрепления десны к кости с образованием участка неприкрепленной десны глубиной от 10 мм с вестибулярной стороны до 6 мм с язычной стороны оголенного участка, из-под десны выделялся гнойный экссудат. Отмечался ихорозный запах (рис. 2).

Учитывая данные анамнеза жизни и заболевания, а также клиническую картину, пациентке был поставлен диагноз «Лекарственно-ассоциированный остеонекроз нижней челюсти справа в области удаленных зубов 4.4, 4.5 (M87.1)».

Больной была проведена антисептическая обработка растворами хлоргексидина 0,05% и метронидазола 0,5%, а также назначена лекарственная терапия по схеме: 1) ципрофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день 5 дней; 2) ибупрофен 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день 3 дня. Для больной был проведен урок индивидуальной гигиены полости рта, даны рекомендации по уходу за участком остеонекроза нижней челюсти в домашних условиях.

Спустя 2 нед. больная С. предъявляла жалобы на наличие оголенного участка костной ткани нижней челюсти справа, уменьшение воспалительной реакции, отмечала значительное улучшение. Общее состояние можно было оценить как удовлетворительное. Слизистая оболочка полости рта в позиции зубов 4.4, 4.5 была бледно-розового цвета, безболезненна при пальпации, воспалительный отек окончательно регрессировал. В области зубов 4.4, 4.5 визуализировался участок оголенной костной ткани размером 7 мм по ширине и 15 мм по длине, неподвижный, с неровной поверхностью, грязно-серого цвета,



Рис. 1. Внешний вид больной С.

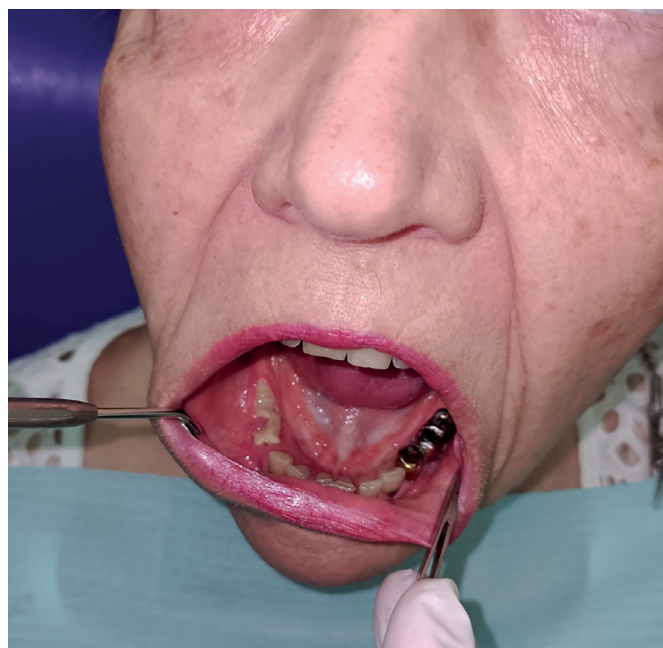


Рис. 2. Состояние тканей полости рта больной С.



Рис. 3. Состояние тканей полости рта больной С.

по периферии определялось нарушение прикрепления десны к кости с образованием участка неприкрепленной десны глубиной от 10 мм с вестибулярной стороны до 6 мм с язычной стороны оголенного участка, без отделяемого (рис. 3).

По результатам проведенной конусно-лучевой компьютерной томографии челюстно-лицевой области больной С. в проекции нижней челюсти справа отмечается нарушение структуры костной ткани, отсутствие заживления лунок удаленных зубов 4.4. и 4.5, костная ткань порозна, края ее неровные (рис. 4 и 5).

Диагноз: «Лекарственно-ассоциированный остеонекроз нижней челюсти справа в области удаленных зубов 4.4, 4.5 (M87.1)»

Пациентке была проведена щадящая антисептическая обработка растворами хлоргексидина 0,05% и метронидазола 0,5%.

### Лечение

Учитывая улучшение общего состояния и стихание воспалительной реакции, авторами было принято решение о начале курса озонотерапии в области оголенной костной ткани нижней челюсти справа. Нами применялся бытовой озонатор «MatwaveGL-3188», генерирующий озон в концентрации 0,01–0,1 ppm. С помощью полимерного шланга и стеклянной трубочки проводилось озонирование патологически измененной костной ткани путем перемещения трубки в хаотичном порядке по визуализируемым границам участка кости в течение 5 минут на расстоянии  $\approx 1$  см. Курсы озонотерапии проводились ежедневно в течение 14 дней. Повторный курс озонотерапии проводился через 7 дней.

Для применения в домашних условиях назначен препарат «Fitodent Periogel» с хлорофиллом и хлоргексидином 0,12% в качестве аппликаций на границу десны и зоны остеонекроза 3–5 раз в день после приема пищи курсами по 14 дней с чередованием с курсами аппликаций облепиховым маслом 3–5 раз в день после приема пищи курсами по 14 дней.

### Исход и результаты последующего наблюдения

До настоящего времени пациентке проводится лечение, направленное на профилактику воспалительных осложнений остеонекроза нижней челюсти, стимуляцию заживления раневой поверхности и формирования границы между здоровой костью и патологически измененным участком нижней челюсти справа. Общее состояние ее стабильное и может быть оценено как удовлетворительное, рецидивов нет. Кожные покровы лица розового цвета, без патологических элементов, открывание рта свободное на 4,5 см, подбородочные, подчелюстные и шейные (поверхностные, глубокие) лимфатические узлы не пальпируются, тактильная и болевая чувствительность тканей челюстно-лицевой области не нарушена. Слизистая оболочка полости рта в позиции зубов 4.4, 4.5 бледно-розового цвета, безболезненна при пальпации, воспалительный отек окончательно регрессировал. В области зубов 4.4, 4.5 визуализируется участок оголенной костной ткани размером 5 мм по ширине и 15 мм по длине, неподвижный, с неровной поверхностью, порозный, белесоватого цвета, определяется тенденция к уменьшению участка неприкрепленной десны, отделяемого из него нет.

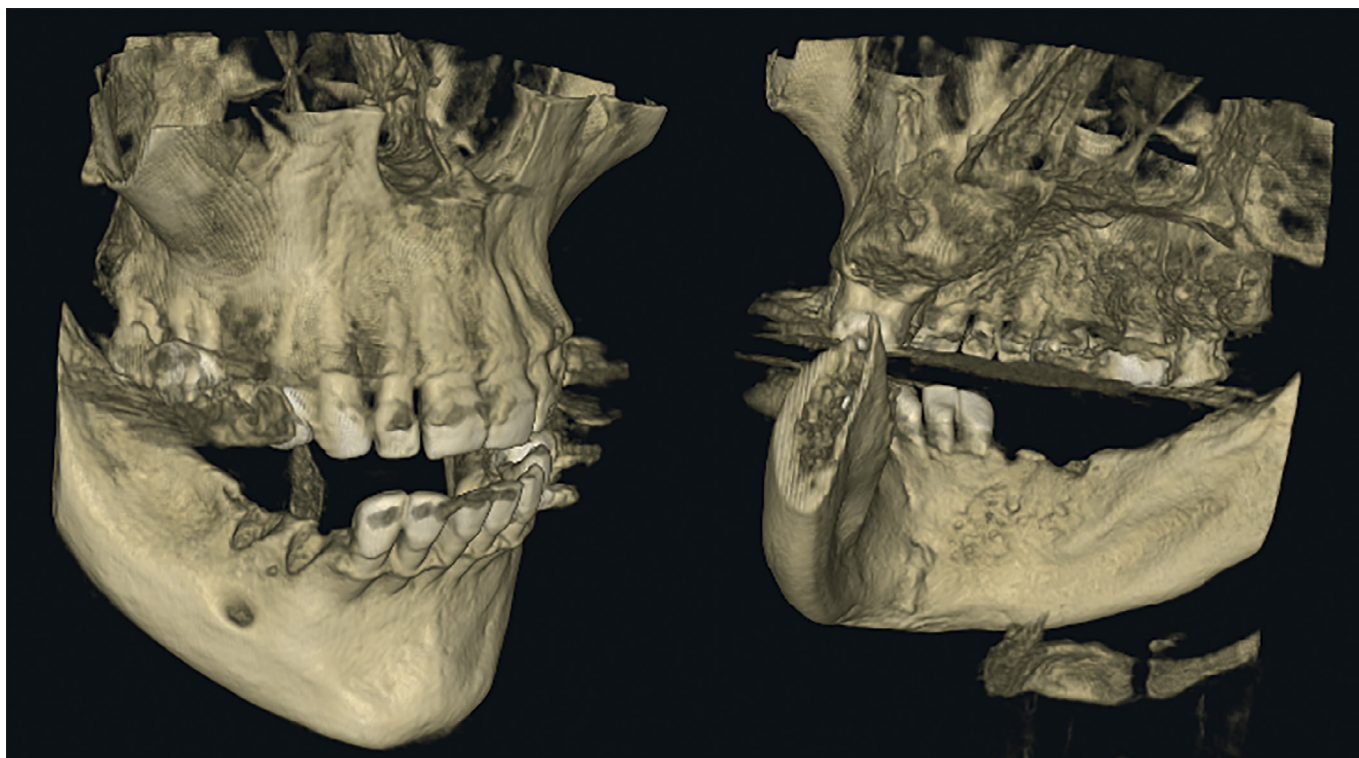


Рис. 4. 3D-модель верхней и нижней челюстей больной С.

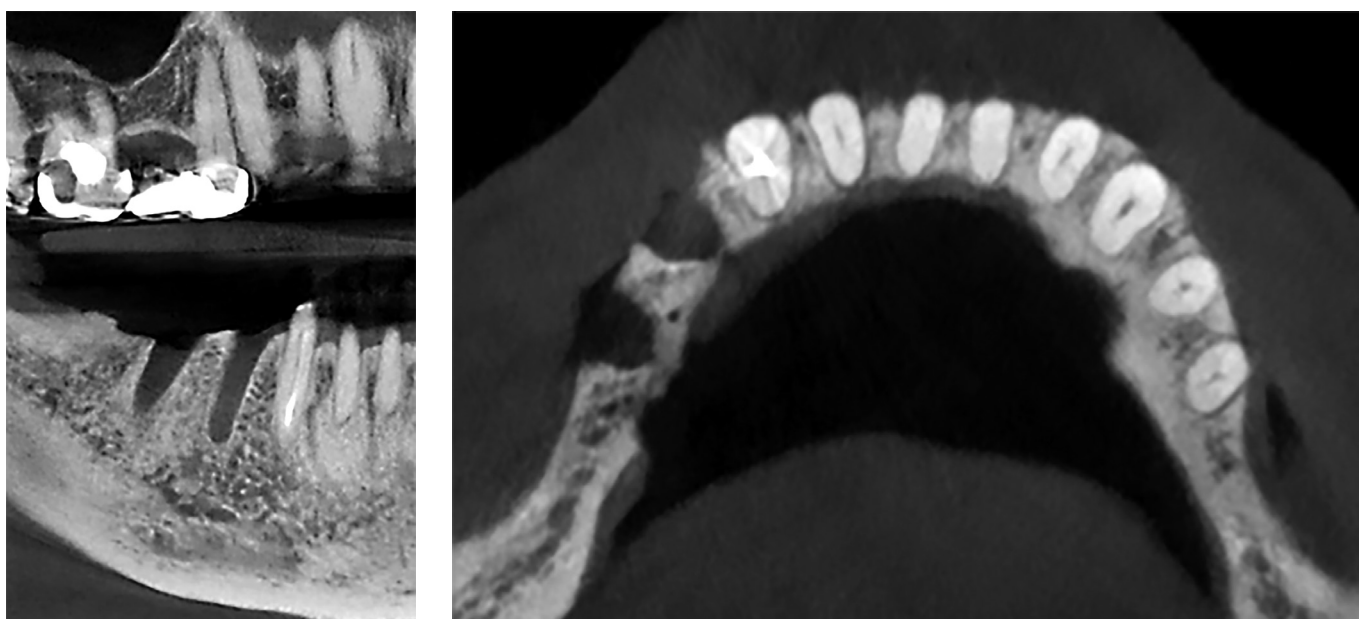


Рис. 5. Результаты конусно-лучевой компьютерной томографии больной С. в трансверсальной и сагиттальной плоскостях.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственно-ассоциированный остеонекроз челюстных костей — грозное осложнение антирезорбтивной терапии, проводимой пациентам с онкологическими заболеваниями. По данным М.А. Буйко и В.Г. Атрушкевич (2013), остеонекроз челюстных костей возникал у 6–10% пациентов, получавших бисфосфонаты внутривенно [8]. Практически во всех публикациях, посвященных некрозу костной ткани, описывается только одна локализация — верхняя и нижняя челюсти, однако в зарубежных источниках имеются данные о возникновении остеонекроза слуховых костей на фоне оперативного вмешательства [9].

В настоящее время в научной литературе описываются разнообразные методики лечения лекарственно-ассоциированных остеонекрозов челюстей, которые можно разделить на две группы: консервативные методики, включающие в себя назначение симптоматической терапии и соблюдение гигиены полости рта на высоком уровне, и хирургические методики, представляющие собой кюретаж лунок удаленных зубов, секвестрэктомию, вскрытие и дренирование очагов воспаления (абсцессов и остеофлегмон) [10]. Группа авторов предложила комбинированный метод лечения остеонекроза челюсти, заключающийся в определении границ секвестрэктомии путем регистрации параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии, после

проведения которой осуществлялась секвестрэктомия, затем на дно костной раны помещали сгусток APRF, рану ушивали наглухо с применением приемов пластики местными тканями, в послеоперационном периоде проводили антибиотикопрофилактику препаратами широкого спектра действия и после уменьшения отека в края раны проводили инъекции аутологичной плазмы по схеме 1 инъекция в 7–8 дней, 4–5 раз [11]. Некоторыми авторами в комплексном лечении лекарственно-ассоциированного некроза челюстей с успехом используются крайне высокочастотная терапия, озонотерапия, эрбиевый лазер, твердотельный алюмо-иттриевый лазер [10].

Остеонекроз альвеолярной части нижней челюсти у больной С., обратившейся в стоматологическую поликлинику Тверского государственного медицинского университета, возник на фоне назначенной антирезорбтивной терапии метастатических поражений костной ткани VI и VII ребер слева и позвонков T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub>, по назначению лечащего врача-онколога и врача-химиотерапевта пациентка получала золедроновую кислоту 4 мг, затем «Деносумаб» 120 мг. В течение года пациентка С. наблюдается у врача стоматолога-хирурга в СП ТГМУ, ей проводится лечение, направленное на профилактику возникновения воспалительных осложнений в зоне остеонекроза нижней челюсти, а также курсами проводится озонотерапия. В результате проводимого лечения у больной С. отмечается положительная динамика в виде уменьшения воспалительной реакции вокруг формирующегося секвестра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение проблемы возникновения такого серьезного осложнения, как лекарственно-ассоциированный остеонекроз челюстных костей, равно как и разработка мер профилактики этой патологии, является актуальной задачей современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Специалистам, назначающим пациентам препараты, применяющиеся в комплексе антирезорбтивной терапии, необходимо знать о возможности возникновения остеонекроза верхней или нижней челюсти на фоне оперативного вмешательства (удаление зубов, пародонтологические и другие зубосохраняющие операции и т.п.) и информировать об этом больных. Пациентам, которые находятся на лечении у врача-онколога, важно отсрочить стоматологические инвазивные вмешательства на самый длительный срок. При острой необходимости удаления

зуба рекомендуется делать это минимально травматично, с наложением швов на края лунки и контролем формирования кровяного сгустка, с обязательным назначением антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия и контрольными осмотрами, а также проведением «лекарственных каникул». В течение 1 мес. после вмешательства в полости рта рекомендуется проводить осмотры каждые 2–3 дня, затем пациенту рекомендуется посещать врача-стоматолога один раз в месяц с целью выявления возможных осложнений и своевременного начала лечения. Наблюдение больных, находящихся на лечении у врача-онколога и получающих препараты, влияющие на метаболизм костной ткани, требует обширных знаний и привлечения специалистов смежных специальностей: врача-стоматолога, врача челюстно-лицевого хирурга, врача-химиотерапевта, врача-рентгенолога и др.

В случае возникновения лекарственно-обусловленного остеонекроза челюсти, особенно у онкологических пациентов получающих длительно большие дозы с частым введением антирезорбтивных препаратов, должно проводиться лечение, направленное на предупреждение распространения воспалительного процесса путем назначения местной и системной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия. У пациентки С., получающей лечение в стоматологической поликлинике ТГМУ, наблюдаются положительная динамика и стихание воспалительной реакции в зоне оголенной костной ткани благодаря озонированию патологического участка, а также поддержанию уровня гигиены полости рта на хорошем уровне.

## 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.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шумский А.В. Онкология для стоматологов. Стоматология для онкологов. — М.: Издательство «Все правильно!»; 2016. [Shumskiy AV. Onkologiya dlya stomatologov. Stomatologiya dlya onkologov. Moscow: Izdatel'stvo «Vse pravil'no!»; 2016. (In Russ.).]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. [Kaprin AD, Starinskij VV, SHahzadova AO. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). — Moscow: MNI Olim. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIc radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ.).]
3. Грудянов А.И., Гранот И., Макеева И.М., и др. Особенности оказания стоматологической помощи пациентам с риском развития медикаментозного остеонекроза челюстей / В сборнике: «Стоматологическая помощь пациентам с сопутствующими заболеваниями». — М.: Студия С. Порова; 2020. — С. 191–204. [Grudyanov AI, Granot I, Makeeva IM, et al. Osobennosti okazaniya stomatologicheskoi pomoshchi pacientam s riskom razvitiya medikamentoznogo osteonekroza chelustei. V sbornike: Stomatologicheskaya pomoshch pacientam s soputstvuyushimi zabolevaniyami. — Moscow: Studia C. Rogova; 2020. — P. 191–204. (In Russ.).]
4. Marx RE, Stern D. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. Chicago: Quintessence Publishing; 2003.
5. Шевцова В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины // Охрана материнства и детства. — 2018. — Т. 1. — №31. — С. 60–63. [Chevcova VV. Oslozhneniya i pobochnye efekty lecheniya bisfosfonatami s tochki zreniya dokazatel'noj mediciny. Ohrana materinstva i detstva. 2018;1(31):60–63. (In Russ.).]

6. Спевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы // *Казанский медицинский журнал*. — 2017. — № 1. — С. 91-95. [Spevak EM, Cymbal AN. Bisfosfonatnye osteonekrozy chelyustej: sovremennoe sostoyanie problemy // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;1:91-95. (In Russ.)].
7. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res*. 2015; 30(1): 3-23. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
8. Буйко М.А., Атрушкевич В.Г. Остеонекроз челюстей как осложнение терапии бисфосфонатами в стоматологической практике // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 19-21. [Bujko MA, Atrushkevich VG. Osteonekroz chelyustej kak oslozhnenie terapii bisfosfonatami v stomatologicheskoy praktike. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(2):19-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2013219-21>
9. Kharazmi M, Hallberg P, Persson U, Warfvinge G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J OralMaxillofac Surg*. 2013;51(8). doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.02.013>
10. Спевак Е.М. Оценка информативности и эффективности новых подходов в диагностике бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. Дисс. ... канд. мед. наук. — Ставрополь; 2017. [Spevak EM. *Otsenka informativnosti i effektivnosti novykh podhodov v diagnostike bisfosfonatnykh osteonekrozov chelyustej*. [dissertation]. Stavropol'; 2017. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <http://repo.tvergma.ru/401/1/ДИССЕРТАЦИЯ.pdf>. Ссылка активна на 02.02.2023.
11. Виноградова Н.Г., Харитонов М.П., Львов К.В. Способ лечения медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюсти. Патент РФ на изобретение №2745476/ 29.06.20 // *Уральский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 2. — №170. — С. 101-105. [Vinogradova NG, Haritonova MP, L'vov KV. Sposob lecheniya medikamentozno-associirovannogo osteonekroza chelyusti. Patent RUS №2745476/ 29.06.20. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2019; 2(170):101-105. (In Russ.)]. Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2745476C1\\_20210325](https://yandex.ru/patents/doc/RU2745476C1_20210325). Ссылка активна на 02.02.2023.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Теремов Даниил Дмитриевич [Daniil D. Teremov]**; адрес: Россия, 170001, Тверь, ул. Советская, д. 4 [address: 4 Sovetskaya street, 171001, Tver, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2068-8829>; eLibrarySPIN: 4010-0129; e-mail: [daniilteremov@mail.ru](mailto:daniilteremov@mail.ru)

**Румянцев Виталий Анатольевич, д.м.н., профессор [Vitaly A. Rummyantsev, MD, PhD, Professor]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6045-3333>; eLibrarySPIN: 1922-4850; e-mail: [rumyancev\\_v@tvngmu.ru](mailto:rumyancev_v@tvngmu.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.12.2022. Одобрена к публикации: 13.04.2023.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Теремов Д.Д., Румянцев В.А. Остеонекроз нижней челюсти как осложнение антирезорбтивной терапии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12965>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Teremov DD, Rummyantsev VA. Osteonecrosis of the lower jaw as a complication of antiresorptive therapy. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(1):40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12965>







