

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

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 27 №1 2024
2024 VOL. 27 ISS. 1

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н., профессор 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 Н.П. Тарасова

Сдано в набор 03.05.2024 г.

Подписано в печать 10.07.2024 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 27, №1

Январь-Март

2024

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

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

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

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

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

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

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

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль А.В., д.м.н., проф. (Москва)

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

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

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

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

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

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

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. 27 Issue 1

January-March

2024

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)

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

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

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

Vladimir I. Kononov, 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. Toropectova, 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 (Yekaterinburg, 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

КОНСЕНСУС CONSENSUS

О.М. Лесняк, К.Ю. Белова, Л.П. Евстигнеева, М.И. Фоминых,
И.А. Баранова, Ж.Е. Белая, Е.Н. Дудинская, О.Б. Ершова,
Л.А. Марченкова, О.А. Никитинская, И.А. Скрипникова,
Н.В. Торопцова, С.Ю. Шкиреева, С.В. Юренева

4

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ ПО ОСТЕОПОРОЗУ ПО ДЛИТЕЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
БИСФОСФОНАТАМИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Lesnyak O.M., Belova K.Y., Yevstigneeva L.P., Fominykh M.I.,
Baranova I.A., Belaya Z.E., Dudinskaya E.N., Ershova O.B.,
Marchenkova L.A., Nikitinskaya O.A., Skripnikova I.A.,
Toroptsova N.V., Shkireeva S.Y., Yureneva S.V.

THE CONSENSUS OF EXPERTS OF THE RUSSIAN ASSOCIATION
FOR OSTEOPOROSIS ON THE LONG-TERM TREATMENT OF
OSTEOPOROSIS WITH BISPHOSPHONATES

Ж.Е. Белая, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Г.П. Арутюнов,
С.Р. Гиляревский, Е.Н. Дудинская, Н.В. Маркина,
Г.А. Мельниченко, Н.А. Петунина, И.А. Скрипникова,
О.Н. Ткачева, М.В. Шестакова

10

РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО
СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОГО
ВИТАМИНА D ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА
ВИТАМИНА D, В ТОМ ЧИСЛЕ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ,
В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, РЕВМАТОЛОГОВ,
ГЕРОНТОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ/ВОП»

Belaya Z.E., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Arutyunov G.P.,
Gilyarevsky S.R., Dudinskaya E.N., Markina N.V., Melnichenko G.A.,
Petunina N.A., Skripnikova I.A., Tkacheva O.N., Shestakova M.V.

RESOLUTION OF THE NATIONAL INTERDISCIPLINARY EXPERT
COUNCIL «THE USE OF HIGH-DOSE VITAMIN D FOR THE PREVENTION
AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY, INCLUDING
IN COMORBID PATIENTS, IN THE USE OF ENDOCRINOLOGISTS,
RHEUMATOLOGISTS, GERONTOLOGISTS AND INTERNISTS/GPS»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL STUDIES

С.В. Юренева, В.Г. Аверкова

ПРИМЕНЕНИЕ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПЕНИЕЙ
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

21

Yureneva S.V., Averkova V.G.

BISPHOSPHONATES FOR THE PREVENTION OF OSTEOPOROTIC
FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPENIA:
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

В.А. Авдеева, С.Н. Сячина, Л.А. Суплотова

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА
ВИТАМИНА D

35

Avdeeva V.A., Syachina S.N., Suplotova L.A.

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF VITAMIN D
DEFICIENCY

М.В. Козырева, Н.В. Демин, О.В. Добровольская,
О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова

МИКРОАРХИТЕКТНИКА КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

42

Kozyreva M.V., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Nikitinskaya O.A.,
Toroptsova N.V.

BONE MICROARCHITECTURE AND FRACTURE RISK IN RHEUMATOID
ARTHRITIS

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ОСТЕОПОРОЗУ ПО ДЛИТЕЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БИСФОСФОНАТАМИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ



© О.М. Лесняк^{1*}, К.Ю. Белова², Л.П. Евстигнеева³, М.И. Фоминых³, И.А. Баранова⁴, Ж.Е. Белая⁵, Е.Н. Дудинская⁴,
О.Б. Ершова², Л.А. Марченкова⁶, О.А. Никитинская⁷, И.А. Скрипникова⁸, Н.В. Торопцова⁷, С.Ю. Шкиреева⁷, С.В. Юренева⁹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

⁶ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

⁷ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

⁸ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁹ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Бисфосфонаты — наиболее часто применяемые лекарственные средства для лечения остеопороза и снижения риска переломов, которые были внедрены в клиническую практику более 30 лет назад. Группа бисфосфонатов включает пероральные (алендроновая кислота, ризедоновая кислота, ибандоновая кислота) и парентеральные (золедроновая кислота, ибандоновая кислота) препараты. К настоящему времени довольно большой контингент пациентов с остеопорозом в течение длительного времени принимает бисфосфонаты. Этот факт поднимает вопросы сохранения клинического эффекта, развития побочных явлений препаратов на фоне продолжительного приема, а также возможности прекращения или перерыва в их использовании. В документе приведены рекомендации экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу по ведению пациентов с остеопорозом, получающих терапию бисфосфонатами. На основе анализа научной литературы и общей дискуссии членами экспертного совета сформулированы рекомендованная продолжительность лечения пероральными и парентеральными бисфосфонатами, способы контроля эффективности лечения, а также признаки, на которые следует опираться при принятии решения о перерыве в терапии либо увеличении ее продолжительности. Обсуждаются критерии неэффективности лечения, требующие его коррекции. Отдельный раздел посвящен наблюдению за пациентом во время перерыва в приеме бисфосфонатов и принятию решения о возобновлении лечения. Также даны рекомендации по контролю и предупреждению возможных побочных эффектов и повышению приверженности лечению бисфосфонатами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бисфосфонаты; длительность лечения; перерыв в лечении; возобновление лечения.

THE CONSENSUS OF EXPERTS OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR OSTEOPOROSIS ON THE LONG-TERM TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH BISPHOSPHONATES

© Olga M. Lesnyak^{1*}, Ksenia Yu. Belova², Ludmila P. Yevstigneeva³, Maria I. Fominykh³, Irina A. Baranova⁴, Zhanna E. Belaya⁵, Ekaterina N. Dudinskaya⁴, Olga B. Ershova², Larisa A. Marchenkova⁶, Oksana A. Nikitinskaya⁷, Irina A. Skripnikova⁸, Natalia V. Toroptsova⁷, Svetlana Yu. Shkireeva⁷, Svetlana V. Yureneva⁹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁶National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

⁷V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

⁸National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

⁹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Bisphosphonates are the most commonly used drugs for the treatment of osteoporosis and reducing the risk of fractures, which were introduced into clinical practice more than 30 years ago. The bisphosphonate group includes oral (alendronic acid, risedronic acid, ibandronic acid) and parenteral (zoledronic acid, ibandronic acid) preparations. By now, quite large groups of patients with osteoporosis have been taking bisphosphonates for a long time. This fact raises questions about the preservation of the clinical effect, the development of side effects of drugs against the background of prolonged administration, as well as the possibility of cessation or interruption in their use. The document contains recommendations of the experts of the Russian Association for Osteoporosis on the management of patients with osteoporosis receiving bisphosphonate therapy based on the literature review and discussion. The recommended duration of treatment with oral and parenteral bisphosphonates, methods for monitoring the effectiveness of treatment, as well as signs that should be used when deciding on a discontinuation of the therapy or an increase in its duration are formulated. The criteria of ineffectiveness of treatment requiring its correction are discussed. A separate section is devoted to monitoring the patient during a 'drug holiday' in taking bisphosphonates and making a decision on resuming treatment. Recommendations are also given for the control and prevention of possible side effects and increasing persistence to bisphosphonate treatment.

KEYWORDS: bisphosphonate; treatment duration; treatment discontinuation; resumption.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и склонностью к переломам, распространенность которого увеличивается с возрастом. Переломы, вызванные остеопорозом, представляют серьезную проблему для здравоохранения Российской Федерации, сопровождаясь снижением качества жизни пациента, а порой инвалидизацией и высокой смертностью [1]. Бисфосфонаты — наиболее часто применяемые лекарственные средства для лечения остеопороза и снижения риска переломов, которые были внедрены в клиническую практику более 30 лет назад. Группа бисфосфонатов включает пероральные (алендроновая кислота, ризедоновая кислота, ибандроновая кислота) и парентеральные (золедроновая кислота, ибандроновая кислота) препараты. К настоящему времени довольно большой контингент пациентов с остеопорозом в течение длительного времени принимает бисфосфонаты. Этот факт поднимает вопросы сохранения клинического эффекта, развития побочных явлений препаратов на фоне продолжительного приема, а также возможности прекращения или перерыва в их использовании.

Российская ассоциация по остеопорозу создала экспертную группу, целью которой было обсуждение преимуществ и рисков длительной терапии остеопороза бисфосфонатами, способов оценки эффективности лечения при их длительном приеме, стратегии временного прекращения лечения бисфосфонатами («лекарственные каникулы») и разработка рекомендаций для практикующих врачей по ведению пациентов на длительной терапии бисфосфонатами. Экспертами был проведен анализ имеющейся научной литературы по этим вопросам и подготовлены обзоры, опубликованные в 3 и 4 номерах журнала «Остеопороз и остеопатии» за 2023 год [2–10]. На рабочем совещании экспертной группы были обсуждены выводы обзоров и на их основе сформулирован консенсус по ведению пациентов с остеопорозом, получающих терапию бисфосфонатами. Настоящий консенсус не обсуждает вопросы выбора лекарственного препарата на момент диагностики остеопороза, которые были изложены ранее группой экспертов Российской ассоциации по остеопорозу [11].

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Цель и продолжительность лечения остеопороза бисфосфонатами

Целью лечения остеопороза, в том числе бисфосфонатами, является предотвращение первого перелома или последующих, если терапия была назначена уже после перенесенного остеопорозного перелома. При длительной терапии остеопороза бисфосфонатами польза от лечения превышает риск побочных эффектов.

Рекомендованная минимальная продолжительность лечения пероральными бисфосфонатами составляет 5 лет, парентеральными бисфосфонатами — 3 года. Более длительным лечение должно быть у пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедренной кости, компрессионный перелом позвонка, множественные переломы костей. Также более продолжительное лечение может потребоваться в следующих случаях: возраст 75 лет и старше, указание на перелом бедра у родителей, низкий индекс массы тела пациента, высокие исходные показатели FRAX (10-летний риск основных остеопоротических переломов — 30% и более), высокий риск падений, низкая приверженность терапии. Во всех этих случаях лечение может быть продолжено до 10 лет пероральными бисфосфонатами и до 6 лет парентеральными бисфосфонатами, после чего необходимо обсудить возможность перерыва в лечении. При необходимости продолжительность лечения может быть еще более длительной при индивидуальном рассмотрении соотношения пользы и риска.

Как контролировать эффективность лечения бисфосфонатами

Клиническим маркером эффективности лечения является отсутствие переломов типичных для остеопороза локализаций. Суррогатными маркерами эффективности лечения являются минеральная плотность костной ткани (МПК) и маркеры костного обмена. Контроль эффективности лечения осуществляется следующим образом.

- Регулярное, но не чаще одного раза в 12 месяцев измерение МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости при рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии (Dual energy X-rays absorptiometry, DXA). При этом наилучшим маркером эффективности является измерение МПК в общем показателе бедра (Total Hip).

- Исследование маркеров костного обмена (маркер костной резорбции СТх и/или маркер костеобразования PINP) исходно до начала лечения и через 3 месяца. Достаточно оценивать один маркер, но в одной лаборатории. Важно убедиться, что исследование проводится на одних и тех же лабораторных анализаторах и наборах. Снижение маркеров костного обмена через 3 мес. после начала лечения бисфосфонатами на 30% и более свидетельствует об ответе на лечение. В дальнейшем возможен их контроль раз в 6–12 мес. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом о необходимости дополнительного обучения пациента правилам приема медикаментов, поиска вторичных причин остеопороза или смены терапии.
- Оценка перенесенных на фоне лечения переломов, в том числе компрессионных переломов тел позвонков при регулярной рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника, даже при отсутствии жалоб или усиления имевшегося болевого синдрома со стороны позвоночника не реже 1 раза в 2 года. У пациентов, принимающих пероральные глюкокортикоиды, целесообразно проводить рентгенографию позвоночника 1 раз в год вследствие частого асимптомного течения переломов позвонков.

Решение о продолжении лечения

Если лечение бисфосфонатами исходно не планировалось на более длительный срок (см. выше), пациентам, получившим пероральные бисфосфонаты в течение 5 лет либо парентеральные бисфосфонаты в течение 3 лет, рекомендуется продолжить лечение до 10 лет пероральными и до 6 лет парентеральными бисфосфонатами в следующих случаях:

- при появлении за время лечения нового перелома (переломы черепа, костей кистей, стоп, лодыжки не считаются остеопорозными и не учитываются);
- при сохранении показателей МПК в позвоночнике и/или проксимальном отделе бедренной кости в зоне остеопороза (Т-критерий $-2,5$ СО и ниже);
- при появлении новых значимых факторов риска, таких как снижение веса на 10% и более, впервые выявленные заболевания, приводящие к развитию остеопороза (сахарный диабет, ревматоидный артрит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания печени, синдром мальабсорбции, длительно нелеченый тиреотоксикоз, первичный гиперпаратиреоз и другие), прием пероральных глюкокортикоидов или ингибиторов ароматазы более 3 месяцев.

В этих же случаях можно рассмотреть переход с пероральных бисфосфонатов на парентеральные или с любых бисфосфонатов на деносумаб или терипаратид.

Признаки неэффективности лечения, требующие коррекции

Лечение бисфосфонатами считается неэффективным, если на его фоне развился один из следующих сценариев.

- Произошли два и более низкоэнергетических перелома (переломы черепа, костей кистей, стоп, лодыжки не считаются остеопорозными и не учитываются).

- Произошли один низкоэнергетический перелом и а) снижение МПК на 4% в проксимальном отделе бедренной кости или на 5% в позвоночнике через 12–24 месяца терапии за два последовательных измерения **или**
- б) снижение уровня маркеров костного обмена через 6 мес. лечения менее, чем на 25% от исходного визита.
- Снижение МПК на 4% в бедренной кости или на 5% в позвонках через 12–24 месяца терапии за два последовательных измерения **и** снижение уровня маркеров костного обмена через 6 мес. лечения менее, чем на 25% от исходного визита.

При оценке ответа на терапию следует также учитывать высокий риск падений, которые являются важной причиной переломов и требуют дополнительных вмешательств.

При появлении у пациента вышеописанных признаков неэффективности лечения рекомендуется оценка приверженности, регулярности приема препаратов кальция и витамина D, поиск вторичных причин остеопороза или смена терапии: перевод с таблетированных бисфосфонатов на внутривенные, с внутривенных бисфосфонатов на деносумаб или терипаратид.

Критерии достижения эффекта и принятие решения о перерыве в лечении бисфосфонатами

Достижение эффекта от лечения бисфосфонатами можно оценить не ранее, чем через 5 лет приема пероральных бисфосфонатов и 3 года — парентеральных. Критериями достижения эффекта являются отсутствие новых переломов на фоне лечения в сочетании с повышением МПК до зоны остеопении (Т-критерий выше $-2,5$ СО). У пациентов с переломом в анамнезе целью могут быть еще более высокие показатели (Т-критерий выше $-2,0$ СО). Если лечение бисфосфонатами было начато при МПК в зоне остеопении, тогда показателем эффективности будет повышение МПК выше наименьшего значимого изменения (least significant change, LSC)*.

При достижении эффекта может быть принято решение о перерыве в лечении бисфосфонатами (но не о его завершении!).

Наблюдение за пациентом во время перерыва в лечении бисфосфонатами и принятие решения о возобновлении лечения

В начале наблюдения за пациентом, которому рекомендован перерыв в лечении бисфосфонатами, необходимо выполнить рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника с рентгеноморфометрией для дальнейшего контроля за состоянием тел позвонков и измерить МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Также целесообразно определить

* Наименьшее значимое изменение (LSC) МПК используется для определения статистически значимого изменения МПК при наблюдении пациента в динамике и представляет собой наименьшую разницу между последовательными измерениями МПК, которую можно считать реальным изменением и не приписывать случайности. Значение LSC высчитывается на основе повторных измерений точности (precision) МПК в один и тот же день. Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) 2019 г., на каждом аппарате DXA следует определять точность и LSC, а не пользоваться цифрами, предоставленными производителем оборудования.

маркеры костного метаболизма (достаточно оценивать один маркер).

При дальнейшем наблюдении рекомендуется ежегодное проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника с рентгеноморфометрией, измерение МПК, определение маркеров костного обмена (если были исследованы перед перерывом в лечении; важно убедиться, что исследование проводится на одних и тех же лабораторных анализаторах и наборах), оценка появления новых переломов и новых факторов риска остеопороза и переломов, а также риска падений.

Рекомендуемая длительность перерыва в лечении бисфосфонатами составляет 1–3 года при предшествующей терапии пероральными бисфосфонатами и 2–3 года — после курса внутривенных бисфосфонатов. По окончании этого срока необходимо рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Лечение следует возобновить в том числе раньше планируемого срока в следующих случаях:

- возраст пациента старше 75 лет;
- у пациента развились новые переломы, в том числе компрессионные деформации тел позвонков или усиление степени имевшихся деформаций, выявленные при контрольной рентгеноморфометрии;
- отмечено снижение МПК на 4% в проксимальном отделе бедренной кости или на 5% в позвоночнике за два последовательных измерения;
- на фоне перерыва в лечении отмечен рост уровня маркеров костного обмена на 30% и более;
- решение о перерыве в лечении принято у пациента, у которого не были достигнуты целевые показатели МПК;
- имеются множественные или тяжелые сопутствующие заболевания, а также такие факторы риска, как курение, злоупотребление алкоголем, высокий риск падений, перелом бедра у родителей;
- появились другие предикторы прогрессирования остеопороза: отмечена потеря веса более чем на 10% от веса в начале перерыва; впервые выявленные заболевания: сахарный диабет, ревматоидный артрит, хронические заболевания печени, мальабсорбция, длительно нелеченый тиреотоксикоз, первичный гиперпаратиреоз и другие заболевания, приводящие к остеопорозу, начат прием лекарственных препаратов, ассоциирующихся с остеопорозом, например, прием пероральных глюкокортикоидов или ингибиторов ароматазы в течение 3 и более месяцев.

Контроль и предупреждение возможных побочных эффектов при лечении бисфосфонатами

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при длительном приеме пероральных бисфосфонатов встречаются нечасто. Тем не менее появление новых жалоб должно послужить основанием для решения вопроса о проведении дополнительных исследований. При выявлении патологии желудочно-кишечного тракта, ограничивающей дальнейший прием пероральных бисфосфонатов, рекомендован перевод пациента на парентеральные препараты.

В редких случаях длительная терапия бисфосфонатами может осложняться возникновением атипичного перелома бедренной кости (АПБ) или медикаментозного остеонекроза челюсти (МОНЧ).

АПБ — крайне редкое осложнение лечения бисфосфонатами. Это — перелом бедренной кости с нетипичной для остеопороза локализацией — в диафизе бедренной кости дистальнее малого вертела и проксимальнее надмыщелков. Прдромальным симптомом атипичного перелома бедренной кости на фоне лечения бисфосфонатами является появление постоянной ноющей боли в бедре. Для исключения начинающегося атипичного перелома показана рентгенография или компьютерная томография бедренной кости. Иногда линию начинающегося перелома можно увидеть при магнитно-резонансной томографии или денситометрическом исследовании. Более тщательное наблюдение в отношении этого нежелательного явления должно быть направлено на пациентов с азиатской этнической принадлежностью, лиц, использующих глюкокортикоиды более года или страдающих ревматоидным артритом, а также на тех, кто продолжает принимать бисфосфонаты 8 лет и более. При случившемся атипичном переломе бедренной кости прием бисфосфонатов необходимо прекратить, для лечения можно назначить терипаратид.

МОНЧ — редкое, но серьезное осложнение терапии бисфосфонатами, 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 недель без ответа на соответствующую терапию. Существенно снижают риск МОНЧ следующие мероприятия, проведенные до начала антирезорбтивной терапии. Это — санация полости рта и своевременное проведение инвазивных процедур высокого риска (удаление зубов с плохим прогнозом, лечение гингивита, подгонка протезов и др.). 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: более старший возраст, женский пол, курение, плохое состояние полости рта (кариес, плохо подогнанные протезы, пародонтит и др.), наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, химиотерапия и лечение глюкокортикоидами.

На фоне терапии бисфосфонатами 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.

Пациентам с низким риском МОНЧ, к числу которых относится большинство пациентов с остеопорозом, элективная денто-альвеолярная хирургия не противопоказана. При необходимости стоматологического вмешательства вопрос о перерыве в лечении бисфосфонатами необходимо решать индивидуально с учетом факторов риска МОНЧ. Однако к настоящему времени нет убедительных доказательств преимущества перерыва в лечении бисфосфонатами в отношении развития МОНЧ. Поэтому большинству пациентов с остеопорозом и низким риском МОНЧ перерыв

в лечении бисфосфонатами на время инвазивного стоматологического вмешательства не требуется.

Не рекомендуется совмещать по времени введение золедроновой кислоты и плановое денто-альвеолярное вмешательство. Последнее лучше проводить за 2–3 мес. до очередного введения препарата.

Повышение приверженности лечению бисфосфонатами

Низкая приверженность лечению бисфосфонатами может служить причиной его неэффективности. Об этом, а также о целях лечения остеопороза, возможных побочных эффектах и их профилактике необходимо информировать пациента перед началом лечения, в том числе с помощью образовательных программ («Школа по остеопорозу»).

При наблюдении за пациентом, получающим бисфосфонаты, рекомендуется контролировать приверженность лечению, а также правильность приема пероральных бисфосфонатов. Пациентов, самостоятельно прекративших лечение остеопороза, следует мотивировать его возобновить, а в дальнейшем необходимо тщательно отслеживать приверженность данным вами рекомендациям. В ряде случаев может понадобиться перевод пациента на парентеральные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи, занимающиеся лечением пациентов с остеопорозом, на основе рекомендаций данного консенсуса смогут выбрать адекватную продолжительность лечения бисфосфонатами, оценить эффективность и безопасность терапии, принимать решение о перерыве в лечении и его возобновлении. Внедрение в клиническую практику этих рекомендаций позволит повысить эффективность применения бисфосфонатов, предупреждать их побочные эффекты, а также улучшить приверженность пациентов лечению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. — 2018. — Т. 24. — №1. — С. 155–168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>
- Марченкова Л.А., Васильева В.А. Длительная терапия бисфосфонатами: обзор клинических исследований // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 4–7. [Marchenkova LA, Vasileva VA. Long-term therapy with bisphosphonates: review of clinical studies. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;26(4):4–7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13143>
- Никитинская О.А. Осложнения длительной терапии остеопороза бисфосфонатами // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 14–19. [Nikitinskaya OA. Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;26(4):14–19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13148>
- Дудинская Е.Н., Малая И.П. Депрескрайбинг бисфосфонатов в терапии остеопороза у пожилых // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 26–33. [Dudinskaya EN, Malaya IP. Deprescribing bisphosphonates in the osteoporosis treatment in older people. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;26(4):26–33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13155>
- Фоминых М.И., Евстигнеева Л.П. Обзор существующих рекомендаций по перерыву в лечении/отмене бисфосфонатов // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 8–13. [Fominykh MI, Evstigneeva LP. Review of recommendations for bisphosphonate treatment interruption-discontinuation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;26(4):8–13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13146>
- Белова К.Ю., Ершова О.Б., Скрипникова И.А. Результаты отмены бисфосфонатов: продолжительность антирезорбтивной активности, переломы, изменения МПК и маркеров костного обмена // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 18–24. [Belova KY, Ershova OB, Skripnikova IA. Results of bisphosphonate withdrawal: duration of antiresorptive activity, fractures, changes in BMD and bone turnover markers. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):18–24. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13145>
- Торопцова Н.В., Баранова И.А. Современные представления о механизме действия бисфосфонатов. Влияние длительного приема бисфосфонатов на костную ткань (доклинические исследования) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 4–11. [Toroptsova NV, Baranova IA. Current vision on mechanism of action of bisphosphonates. The effect of long-term administration of bisphosphonates on bone tissue (preclinical studies). *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):4–11. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13147>
- Шкиреева С.Ю., Лесняк О.М. Длительная терапия бисфосфонатами в реальной клинической практике: преимущества, основные проблемы и риски // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 12–17. [Shkireeva SU, Lesnyak OM. Long-term treatment with bisphosphonates in clinical practice: advantages, main problems and risks. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):12–17. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13157>
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Суррогатные маркеры в оценке эффективности лечения остеопороза бисфосфонатами (МПК, маркеры костного обмена) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 20–25. [Belaya Zh., Rozhinskaya LYa. Surrogate markers in assessment of bisphosphonate effectiveness in osteoporosis treatment (bone mineral density, bone turnover markers). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;26(4):20–25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13166>
- Юренева С.В., Аверкова В.Г. Применение бисфосфонатов для профилактики остеопоротических переломов у женщин с остеопенией в постменопаузе: систематический обзор и метаанализ // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. [Yureneva SV, Averkova VG. Bisphosphonates for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(1):21–34.]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13150>

11. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция // *Профилактическая медицина*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 5765. [Mazurov V,

Lesnyak OM, Belova Klu, et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(1):5765. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лесняк Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, Dr Sci (Med.), Professor];
адрес: 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41 [address: 41, Kirochnaya str., St.Petersburg 191015];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; Researcher ID: J-5512-2013; Scopus Author ID: 56769681100;
eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Белова Ксения Юрьевна, д.м.н. [Ksenia Yu. Belova, MD, Dr Sci (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0768-7039>;
eLibrary SPIN: 4372-8670; e-mail: ksbelova@mail.ru

Евстигнеева Людмила Петровна, д.м.н. [Ludmila P. Evstigneeva, Dr Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4010-1888>; eLibrary SPIN: 2228-0470; e-mail: levstigneeva@mail.ru

Фоминых Мария Игоревна, к.м.н. [Maria I. Fominykh, Cand. Sci (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5906-9895>;
eLibrary SPIN: 5602-4982; e-mail: fominykh_m@mail.ru

Баранова Ирина Александровна, д.м.н., профессор [Irina A. Baranova, MD, Dr Sci (Med.), Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>; eLibrary SPIN: 6855-0720; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, Dr Sci (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;
eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, Dr Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Ershova, MD, Dr Sci (Med.), Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; eLibrary SPIN: 8238-8201; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н. [Larisa A. Marchenkova, MD, Dr Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; eLibrary SPIN: 9619-8004; e-mail: lr-march@rambler.ru

Никитинская Оксана Анатольевна, к.м.н. [Oksana A. Nikitinskaya, Cand. Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskayaox@yandex.ru

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н. [Irina A. Skripnikova, MD, Dr Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ira_skrip@mail.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н. [Natalia V. Toroptsova, MD, Dr Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: toroptsovan@mail.ru

Шкиреева Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Yu. Shkireeva, Cand. Sci (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6126-4829>; e-mail: shkireyeva@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, Dr Sci (Med.), Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; eLibrary SPIN: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.11.2023. Одобрена к публикации: 15.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лесняк О.М., Белова К.Ю., Евстигнеева Л.П., Фоминых М.И., Баранова И.А., Белая Ж.Е., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б., Марченкова Л.А., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Шкиреева С.Ю., Юренева С.В. Консенсус экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу по длительному лечению бисфосфонатами при остеопорозе // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13156>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lesnyak OM, Belova KYu, Evstigneeva LP, Fominykh MI, Baranova IA, Belaya ZhE, Dudinskaya EN, Ershova OB, Marchenkova LA, Nikitinskaya OA, Skripnikova IA, Toroptsova NV, Shkireeva SYu, Yureneva SV. The consensus of Experts of the Russian Association for Osteoporosis on the long-term treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13156>

РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОГО ВИТАМИНА D ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D, В ТОМ ЧИСЛЕ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ, В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, РЕВМАТОЛОГОВ, ГЕРОНТОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ/ВОП»



© Ж.Е. Белая^{1*}, Е.А. Пигарова¹, Л.Я. Рожинская¹, Г.П. Арутюнов², С.Р. Гиляревский³, Е.Н. Дудинская², Н.В. Маркина⁴, Г.А. Мельниченко¹, Н.А. Петунина⁵, И.А. Скрипникова⁶, О.Н. Ткачева², М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Было проведено заседание экспертного комитета для формирования рекомендаций по профилактике и лечению дефицита витамина D у различных групп пациентов. Комитет экспертов достиг консенсуса относительно возможности назначения профилактических доз колекальциферола в ежедневном, еженедельном и ежемесячном режимах для предотвращения дефицита витамина D без измерения его исходного уровня. Пациентам с низкотравматичными переломами и/или требующим назначения антирезорбтивного лечения при остеопорозе в случае невозможности измерения уровня 25(ОН)D рекомендовано назначение колекальциферола в дозе 50 000 МЕ. Лечебные дозы витамина D (50 000 МЕ в неделю) следует назначать пациентам с установленным дефицитом/недостаточностью витамина D (<30 нг/мл). Учитывая распространенность дефицита витамина D в России, экспертный комитет предложил назначать всем людям профилактические дозы витамина D с ноября по апрель, в то время как пожилым (старше 65 лет) — в течение всего года. Пациентам с нарушением метаболизма витамина D, связанным с гиперкальциемией (генетическими нарушениями или гранулематозом), следует избегать приема витамина D. С другой стороны, пациенты с ожирением, нарушением всасывания и остеомалацией нуждаются в более высоких дозах витамина D в течение более длительного периода времени. Высокодозный витамин D в матричной форме производства (BDMФ, Девилам) — препарат для профилактики (преимущественно в интерметтирующем режиме) и лечения дефицита/недостаточности витамина D. Принимая во внимание быстрое достижение терапевтического эффекта, хорошую переносимость, безопасность препарата и удобство использования различных режимов введения для достижения большей приверженности пациентов лечению, комитет экспертов пришел к выводу, что (BDMФ) (Девилам, 50 000 МЕ и 5000 МЕ) может быть рекомендован для применения в различных группах людей в соответствии с этим консенсусом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недостаточность витамина D; дефицит витамина D; фосфорно-кальциевый обмен; остеопороз

RESOLUTION OF THE NATIONAL INTERDISCIPLINARY EXPERT COUNCIL «THE USE OF HIGH-DOSE VITAMIN D FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY, INCLUDING IN COMORBID PATIENTS, IN THE USE OF ENDOCRINOLOGISTS, RHEUMATOLOGISTS, GERONTOLOGISTS AND INTERNISTS/GPS»

© Zhanna E. Belaya^{1*}, Ekaterina A. Pigarova¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Grigory P. Arutyunov², Sergey R. Gilyarevsky³, Ekaterina N. Dudinskaya², Natalia V. Markina⁴, Galina A. Melnichenko¹, Nina A. Petunina⁵, Irina A. Skripnikova⁶, Olga N. Tkacheva², Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴State Budgetary Healthcare Institution «Endocrinological Dispensary of the Moscow Department of Health», Moscow, Russia

⁵The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

⁶National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Russian Association of Endocrinologists, 2024

Received: 29.12.2023. Accepted: 15.01.2024.

Остеопороз и остеопатии. 2024;27(1):10-20

doi: <https://doi.org/10.14341/osteop13171>

Osteoporosis and Bone Diseases. 2024;27(1):10-20



We present a consensus on high dose cholecalciferol (Devilam 5000 IU and 50000IU) prescription in clinical settings. There was a expert committee meeting to reach a consensus on the recommendations for endocrinologists, primary care physicians and primary care specialists to prevent and treat vitamin D deficiency in various groups of patients. The expert committee reached a consensus on prescribing prophylactic doses of vitamin D in daily, weekly and monthly regimes to prevent vitamin D deficiency without vitamin D measurements. A single dose of cholecalciferol 50 000 IU should be prescribed to patients with low traumatic fractures and/or requiring antiresorptive treatment for osteoporosis when vitamin D measurement is not available. Treatment doses (50 000 IU per week) of vitamin D should be reserved for patients with established vitamin D deficiency (<30ng/ml). Considering the prevalence of vitamin D deficiency in Russia, the expert committee suggested that all people require prophylactic doses of vitamin D from November to April, whereas the elderly (65+) benefit from whole year vitamin D supplementation. There is a group of people with vitamin D metabolism abnormalities associated with hypercalcemia (genetic or granulomatosis disorders) who should avoid vitamin D. On the other hand, patients with obesity, malabsorption and osteomalacia require higher doses of vitamin D for longer periods of time.

High-dose vitamin D formulation in matrix form (50,000 IU, 5,000 IU) is a high-dose vitamin D preparation within the framework of the registered instructions for the prevention (in intermittent dosing mostly) and treatment of vitamin D deficiency/insufficiency. Taking into account the rapid achievement of a therapeutic effect, good tolerability, safety of the drug and the convenience of intermittent administration to achieve greater patient compliance with the treatment, the expert committee has come to the conclusion that high-dose vitamin D formulation in matrix form should be recommended in different group of people to be given according to this consensus.

KEYWORDS: vitamin D insufficiency; vitamin D deficiency; calcium and phosphate homeostasis; osteoporosis

ВВЕДЕНИЕ

В Москве 02 декабря 2023 года состоялся Совет экспертов «**По применению высокодозного колекальциферола (5000, 50 000 МЕ) для лечения и профилактики дефицита витамина D у коморбидных пациентов**» с участием ведущих экспертов — эндокринологов, геронтологов, ревматологов, фармакологов и терапевтов, в рамках которого обсуждались новые возможности применения высокодозного витамина D у коморбидных пациентов, нуждающихся в коррекции дефицита или недостаточности витамина D.

Мы представляем консенсус по назначению высокодозного витамина D в матричной форме производства (BDMФ, 5000 ME и 50 000 ME) в клинических условиях.

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Дефицит витамина D — это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)D в крови ниже оптимального уровня, которое может приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов вследствие нарушения минерализации скелета (остеомаляции), а также миопатии [1, 2].

Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания само по себе представляет риск развития его дефицита, вероятность которого повышается при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, вегетарианстве и веганстве [3]. Таким образом, основным источником витамина D становится образование его в коже под **действием УФ-лучей**. Однако на сегодняшний день имеются рекомендации по уменьшению времени пребывания на солнце и **применению солнцезащитных кремов, уменьшающих синтез витамина D в коже на 95–98%**. Способность кожи к продукции витамина D снижается с **возрастом, и у пожилых лиц** ниже по крайней мере в 3 раза в сравнении с молодыми людьми. Люди с темным **тоном кожи** имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения, и им требуется как минимум

в 3–5 раз более длительная экспозиция солнечного излучения, чтобы выработать такое же количество витамина D, как человеку со светлой кожей [1, 2]. История витамина D насчитывает более 100 лет, когда этот витамин был выделен, определены его источники и физиологическая роль в развитии такого заболевания, как рахит. Настоящим прорывом стало понимание того, как восполнять дефицит витамина D у детей при помощи искусственного УФ-облучения. В СССР существовала программа, целью которой было обеспечение населения, в первую очередь детей, пищевыми источниками витамина D (например, рыбой), а также запущена программа профилактики рахита у детей (кварцевание). Предпринятые меры дали результат. Количество детей с рахитом существенно снизилось, чуть позже были выпущены методические рекомендации с указанием лечебной курсовой дозы витамина D 15 000–25 000 ME в течение 30–40 дней.

С 2000-х гг. в клиническую практику широко внедрено определение уровня витамина D в сыворотке крови.

Общепризнанной является роль витамина D (D-гормона) в качестве гормона, участвующего в кальциево-фосфорном обмене. D-гормон необходим для всасывания кальция и нормальной минерализации скелета. Вместе с тем наличие рецептора к D-гормону во многих органах и тканях позволило говорить о его **плейотропных эффектах** [4–7]. Целый ряд когортных исследований показал связь между низким уровнем витамина D и риском развития тяжелых социально-значимых заболеваний, таких как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и патологические переломы, сахарный диабет, инфекционные заболевания, депрессия, и даже летальности. [6–16]. Результаты этих исследований привели к резкому повышению интереса к витамину D и оценке возможностей данного нутриента для профилактики социально-значимых заболеваний. Однако **целый ряд рандомизированных контролируемых исследований применения витамина D или плацебо не показал преимуществ назначения колекальциферола по сравнению с плацебо у лиц с исходно достаточным уровнем витамина D (около 30 нг/мл) и его**

повышения до 50–60 нг/мл для предупреждения развития онкологических заболеваний, сахарного диабета, падений и переломов, летальности [17–20].

Вместе с тем результаты этих исследований не отменяют возможность негативного влияния дефицита витамина D на здоровье населения. Так, хотя в целом по популяции терапия витамином D не была эффективна для снижения риска больших кардиоваскулярных событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и кардиоваскулярная смерть) у лиц с достаточным содержанием витамина D [21], следует обратить особое внимание на популяцию больных с выраженным дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D 0–9 нг/мл). Согласно исследованию UK Biobank (проспективное когортное исследование 37–73 лет), **риск развития больших кардиоваскулярных событий у данной когорты пациентов повышается на 90%, и терапия витамином D у пациентов с выраженным его дефицитом может способствовать улучшению ситуации** [22].

С учетом географического расположения Российской Федерации, климатических особенностей нашего региона и отсутствия обогащения витамином D продуктов питания, проблема дефицита витамина D является чрезвычайно актуальной. Очевидно, что устранение дефицита любого нутриента должно нести положительное влияние на здоровье населения, а устранение дефицита витамина D, который участвует во многих процессах как D-гормон, может иметь лучший терапевтический эффект и положительное влияние на здоровье населения.

Для выработки единого мнения и рекомендаций по применению колекальциферола в практике врачей первичного звена и врачей специалистов в России, а также в связи с появлением нового высокодозного препарата витамина D: колекальциферол 5000 (**BDMФ 5000**) и колекальциферол 50 000 (**BDMФ 50 000**) международных единиц (МЕ) в 1 таблетке в отечественной практике был собран экспертный совет ведущих специалистов. Одной

из его задач было акцентировать внимание собравшихся на подготовке Алгоритма принятия решения для врача первичного звена. Следование этому алгоритму позволило бы терапевту или врачу общей практики (ВОП) в течение короткого времени, отведенного стандартами ОМС для приема во взрослой амбулаторной сети, определить пациентов группы риска, которым может быть назначен прием препаратов витамина D для восполнения дефицита/недостаточности этого нутриента без предварительной лабораторной диагностики, основываясь только на анамнезе и наличии у пациента определенных синдромов и состояний, существенно повышающих риск развития дефицита/недостаточности витамина D. Кроме того, предполагалось сориентировать врачей по выбору схем дозирования профилактического и лечебного приема колекальциферола в составе таблеток BDMФ 5000 и 50 000 МЕ.

Эпидемиология дефицита витамина D

Согласно результатам различных исследований, до 80% всего населения Российской Федерации могут иметь недостаток или дефицит витамина D.

Были проведены эпидемиологические исследования в РФ на различных территориях, отличающихся по инсоляции и среднегодовой температуре, которые показали, что у 37% пациентов, не имеющих факторов риска, уровень витамина D был определен как крайне низкий. При оценке результатов, полученных на территориях РФ, можно наблюдать разные показатели, однако доля населения с дефицитом витамина D среди различных половых, возрастных и физиологических групп (дети, взрослые, беременные, мужчины, женщины) находится в пределах от 56 до 96% [23] (рис. 1).

Уровень дефицита витамина D не зависит от экономических условий. Определенная связь прослеживается в зависимости от времени года, однако даже в самые благоприятные периоды частота дефицита витамина D остается высокой, в том числе у молодых людей [23] (рис. 2).

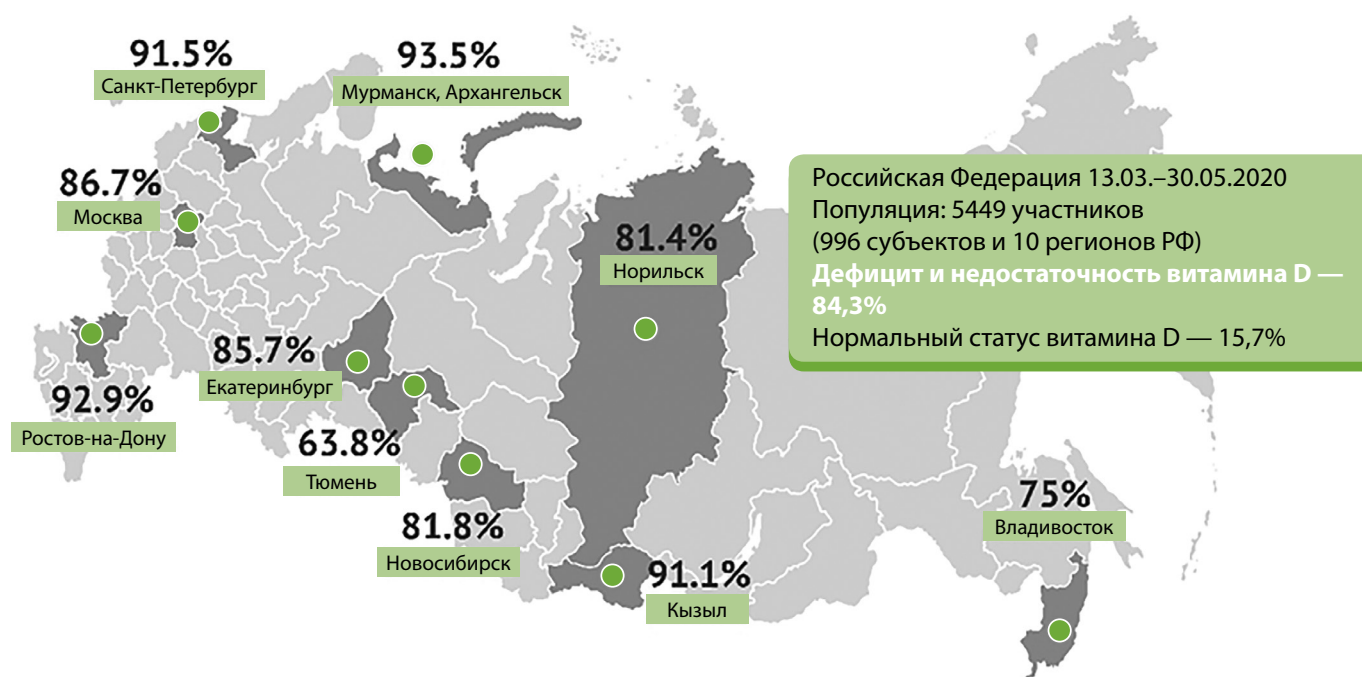


Рисунок 1. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D в России.

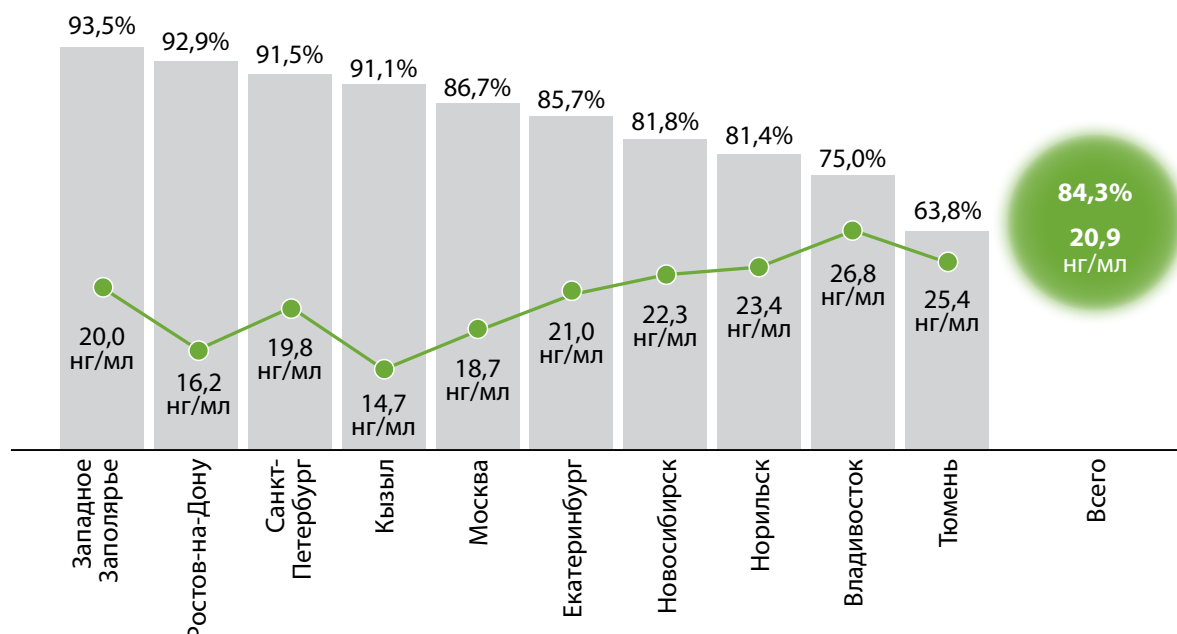


Рисунок 2. Распространенность дефицита/недостаточности витамина D (по регионам, в %) и средний уровень 25(OH)D (по регионам, в нг/мл).

Не менее печальная картина и в детской популяции. Несмотря на то, что для детей принята программа профилактики рахита, исследования показывают, что при обычном питании у детей старше 3 лет при формировании костной ткани наблюдается достаточно глубокий дефицит витамина D.

Распространенность дефицита витамина D увеличивается с возрастом и, с учетом ускоряющегося старения населения РФ, соответственно, необходимы корректирующие меры по устранению дефицита/недостатка витамина D. Своевременная и адекватная терапия витамином D у пожилых пациентов с дефицитом этого нутриента может способствовать улучшению заживления переломов, профилактике падений и коррекции саркопении, а также имеются данные о более высокой летальности в когортах с выраженным дефицитом витамина D по сравнению с группами населения с его нормальным содержанием [13, 14, 24, 25].

В когортных исследованиях среди населения старшей возрастной группы прием витамина D в течение 12 месяцев положительно влиял **на улучшение когнитивных функций пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями** [15, 16].

Таким образом, в независимости от возраста, пола и региона проживания, **население РФ**, включая пожилых, взрослых, детей старше 3 лет, подростков и людей молодого возраста **находится в группе высокого риска дефицита/недостаточности витамина D**. Существуют специально выделенные группы населения с еще более высокой распространенностью дефицита витамина D, для которых можно рекомендовать активный скрининг на дефицит витамина D.

Совет экспертов особо отметил необходимость **СКРИНИНГА НА ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D** и внесения в Клиническое рекомендации положения **о праве терапевта/врача общей практики** назначать исследование уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов, предрасположенных к развитию недостаточности/дефицита витамина D: *остеопороз; остеомалация; лица со скелетно-мышечной болью; хроническая болезнь почек; печеночная*

недостаточность; синдромы мальабсорбции (например, муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника, бариатрическая хирургия, радиационный энтерит); гиперпаратиреоз; хроническое лечение препаратами, влияющими на метаболизм витамина D (например, противосудорожными, противотуберкулезными препаратами, глюкокортикоидами, лекарствами от СПИДа, противогрибковыми средствами, холестирамином); хронические аутоиммунные заболевания (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит); беременные и кормящие женщины; пациенты домов престарелых или госпитализированные пациенты; пожилые люди (>65 лет) в целом; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; заболевания, образующие гранулемы (например, саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз, кокцидиомикоз); ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²); пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; пациенты, придерживающиеся вегетарианства или строгой диеты с целью быстрого снижения веса; пациенты монголоидной и негроидной расы (темной кожей, иммигрировавшие из другого региона).

На чем основано понятие целевых уровней витамина D

Много споров возникает относительно уровня витамина D, который следует считать целевым или нормальным. Так, при традиционном подходе с расчетом референсных значений витамина D, по данным группы здоровых добровольцев, нижнее значение референсного интервала снижалось по мере удаления от экватора. Стало очевидно, что необходим другой подход для определения оптимального уровня витамина D.

Существует два ключевых метода оценки достаточного уровня витамина D:

1. соотношение уровня витамина D и уровня паратгормона. Уровень витамина D считается достаточным, когда паратгормон выходит на плато, то есть перестает дальше увеличиваться [26];

2. соотношение уровня витамина D и минерализации скелета по данным костных биопсий. Уровень витамина D считается оптимальным, когда наблюдается нормальная минерализация скелета и полностью отсутствуют признаки нарушений минерализации остеоида [27].

Все результаты исследований показывают, что уровень витамина D около 30 нг/мл, измеренный иммунологическими методами, является значением, при котором паратгормон выходит на плато и полностью отсутствуют нарушения минерализации по данным костных биопсий. Вместе с тем сохраняются споры об определении нормальной границы выше 20 нг/мл, так как степень нарушений минерализации и подъема паратгормона в диапазоне 20–30 нг/мл минимальная.

Профилактические и лечебные дозы колекальциферола и группы населения, которые в этом особенно нуждаются, согласно Российским и международным клиническим рекомендациям по витамину D [2, 28–33].

В рамках экспертного совета рассмотрены **международные и российские клинические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D** [1, 2, 34]. В целом суточная **профилактическая доза** колекальциферола составляет 800–4000 МЕ и может быть увеличена до 5000–10 000 МЕ у лиц с морбидным ожирением. При этом доза колекальциферола с профилактическими целями может быть рекомендована 1 раз в неделю или 1 раз в месяц, например, 2000 МЕ в день = 14 000 МЕ в неделю или 50 000 МЕ 1 раз в месяц, что может существенно повысить комплаентность пациентов.

Для лечения дефицита витамина D (уровень 25(OH)D ≤ 20 нг/мл) у взрослых наиболее часто рекомендуется применение 50 000 МЕ 1 раз в неделю, в течение 8 недель, с последующим переходом на прием профилактических доз витамина D.

Для лечения недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D 20–29 нг/мл) у взрослых необходимо принимать по 50 000 МЕ 1 раз в неделю, в течение 4 недель, с последующим переходом на прием профилактических доз витамина D.

Очевидно, что необходимость профилактического применения препарата зависит от обеспеченности региона ультрафиолетом. **Согласно рекомендациям стран восточной Европы, куда вошла Россия, профилактические дозы колекальциферола следует принимать с ноября по апрель для всего населения и круглогодично для лиц старше 65 лет, т.к. в этом возрасте витамин D в коже практически не синтезируется** [2].

Назначение лечебных доз препарата колекальциферола (50 000 МЕ) возможно однократно у лиц, перенесших низкотравматичный перелом [2].

При этом при выявлении дефицита витамина D и назначении лечебных доз колекальциферола показан контроль эффективности проводимой терапии через 2 месяца (контроль проводить через 3–4 дня после приема последней терапевтической дозы).

Совет экспертов рекомендовал внести **определение исходного уровня кальция, фосфора, креатинина и щелочной фосфатазы** в крови для пациентов, находящихся в группе риска по недостаточности/дефициту витамина D, если планируется назначение лечебных доз витамина D.

Совет экспертов рекомендовал внести **поправки в приказы о диспансеризации по включению проактивного определения уровня витамина D (скрининга)** у пациентов, находящихся в группах высокого риска развития недостаточности/дефицита витамина D (см. выше группы скрининга на дефицит витамина D).

Клиническая фармакология, эффективность и безопасность приема высоких доз витамина D

BDMF — новый высокодозный препарат витамина D с содержанием колекальциферола 5000 МЕ и 50 000 МЕ в одной таблетке. Препарат BDMF имеет **преимущества формы выпуска (матричной таблетки), что позволяет обеспечивать сохранность от воздействия факторов окружающей среды и более равномерное всасывание колекальциферола, точность дозирования и высокую биодоступность лекарственного препарата** [35, 36], с достижением максимальной концентрации витамина D от начала получения терапевтических доз через 7 суток.

Форма выпуска препарата BDMF в таблетках представляет в своей основе матричный каркас — многоуровневую ячеистую структуру из натурального желатина. Из порошка колекальциферола формируются сыпучие микрочастицы, покрытые липидными комплексами, и путем напыления под высоким давлением колекальциферол, покрытый липидными комплексами в виде «бусин» помещается в ячейки матрикса. Множество матричных слоев соединяются между собой и формируют таблетку (рис. 3 и 4). Таблетка покрывается снаружи пленочной оболочкой, резистентной к воздействию кислой среды желудочного сока.

Таким образом, выход колекальциферола из матричной таблетки происходит в тонком кишечнике путем медленной диффузии из матричного каркаса покрытых липидной оболочкой молекул колекальциферола, что как раз и позволяет обеспечить равномерность всасывания и точность дозирования препарата

Исследования показали, что прием высоких доз колекальциферола **50 000 МЕ быстрее и эффективнее повышает уровень 25(OH)D в сыворотке крови, чем при низкодозных курсах** [37, 38]. С точки зрения безопасности было показано, что высокодозная схема приема **витамина D безопасна и эффективна** у коморбидных пациентов с метаболическим синдромом [39]. В таблице 1 представлены варианты приема таблеток BDMF на рекомендуемые профилактические и лечебные дозы колекальциферола.

Результатом прошедшего совета экспертов стала **Резолюция совета экспертов**, содержащая рекомендации по назначению колекальциферола **без направления на анализ крови для исследования уровня витамина D** с целью профилактики его дефицита в различные возрастные периоды и в зависимости от времени года, а **также выделенные группы пациентов, имеющие факторы риска и нуждающиеся в своевременной коррекции дефицита/недостаточности витамина D. Данные рекомендации могут быть применены в работе врача первичного звена (терапевт/ВОП) для того, чтобы своевременно обратить внимание и выделить на приеме пациентов с наибольшим риском развития дефицита/недостаточности витамина D, провести скрининг названного состояния**



Рисунок 3. Этапы формирования матричной таблетки.



Рисунок 4. Структура матричной таблетки BDMF, Девилам под увеличением.

Таблица 1. Примеры режимов дозирования препарата BDMF для профилактики и лечения дефицита витамина D

Доза колекальциферола	Таблетки BDMF 5000	Таблетки BDMF 50 000
Профилактика дефицита/недостаточности витамина D: Колекальциферол 800–4000 МЕ в сутки ИЛИ 5000–30 000 МЕ в неделю ИЛИ 25 000–50 000 в месяц	BDMF 5000 через день ИЛИ BDMF 5000 от 1 до 6 таблеток в неделю	BDMF 50 000 1 таблетка 1 раз в месяц ИЛИ 1 таблетка 1 раз в 2 недели в зависимости от массы тела пациента
Профилактика дефицита/недостаточности витамина D у лиц с морбидным ожирением или тяжелым нарушением функции кишечника 5000–10 000 МЕ в сутки	BDMF 5000 ME ежедневно	BDMF 50 000 ME 1 таблетка 1 раз в 2 недели
Лечение установленного дефицита/недостаточности витамина D (<30 нг/мл)	BDMF 10 таблеток по 5000 ME еженедельно	BDMF 50 000 ME 1 таблетка 1 раз в неделю в течение 4 недель при уровне витамина D (20–30 нг/мл) в течение 8 недель при уровне витамина D <20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола

Таблица 2. Алгоритм подбора дозы с лабораторным контролем уровня 25(ОН)D

Прием витамина D*	Группы пациентов	Рекомендуемые дозы
Прием витамина D противопоказан	✓ активный саркоидоз; ✓ другие гранулематозы, сопровождающиеся гиперкальциемией; ✓ пациенты с выявленной генетической мутацией (мутация 24-гидроксилазы)	-
	Взрослые 18+	800–4000 МЕ/сут ИЛИ 5000 МЕ через день ИЛИ 50 000 МЕ/1 раз в месяц (сезонность: ноябрь–апрель) Пример: высокодозный витамин D (BDMФ) ✓ 5000–15 000–30 000 МЕ в неделю (1–6 таблетки в неделю) или ✓ 50 000 МЕ в месяц (1 таблетка 50 000 МЕ в месяц)
Прием витамина D (определение исходной концентрации витамина D в крови перед назначением лекарственных препаратов витамина D не требуется)	Пожилые 65+	800–4000 МЕ/сут ИЛИ 5000 МЕ через день или 50 000 МЕ/1 раз в месяц (в течение всего года) Пример: высокодозный витамин D (BDMФ) ✓ 5000–15 000–30 000 МЕ в неделю (1–6 таблетки в неделю) или ✓ 50 000 МЕ в месяц (1 таблетка 50 000 МЕ в месяц)
	У некоторых пациентов или при наличии определенных заболеваний или состояний для профилактики рекомендуются в 2–3 раза более высокие дозы витамина D по сравнению со здоровыми взрослыми без других факторов риска (но без применения доз витамина D, превышающих 4000–10 000 МЕ/сут):	До 4000–5000–10000 МЕ/сут
	- синдромы мальабсорбции; - ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$); - темная кожа	или 50 000 МЕ/раз в 2 недели (курс 8 недель с последующим контролем уровня витамина D; при достижении целевых значений возможен длительный прием, при условии сохранения ожирения/мальабсорбции)
	Пациенты с мальабсорбцией, ожирением $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, пациенты с темной кожей (монголоидной и негроидной расы)	Пример Высокодозный витамин D (BDMФ) ✓ 25 000–30 000 МЕ в неделю (5–6 таблеток по 5000 МЕ в неделю) или ✓ 50 000 МЕ в 2 недели (1 таблетка 50 000 МЕ в 2 недели)
	Пациенты с диагностированным остеопорозом, остеопенией и др. костными заболеваниями перед назначением антирезорбтивной терапии	50 000 МЕ однократно (в том числе при невозможности определить уровень витамина D) до инициации антирезорбтивной терапии, а далее — в соответствии с выше рекомендованными дозами в комплексе с препаратами для лечения остеопороза Например, BDMФ 50 000 МЕ однократно с переводом на поддерживающую терапию

Прием витамина D*	Группы пациентов	Рекомендуемые дозы
Прием витамина D (требуется определение исходной концентрации витамина D в крови перед назначением лекарственных препаратов витамина D)**#	Пациенты, нуждающиеся в активном скрининге с высокой вероятностью выявления дефицита витамина D: <i>остеопороз; остеопения; лица со скелетно-мышечной болью; хроническая болезнь почек; печеночная недостаточность; синдромы мальабсорбции (например, муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника, бариатрическая хирургия, радиационный энтерит); гиперпаратиреоз; хроническое лечение препаратами, влияющими на метаболизм витамина D (например, противосудорожными, противотуберкулезными препаратами, глюкокортикоидами, лекарствами от СПИДа, противогрибковыми средствами, холестирамином, гиполипидемическими препаратами, орлистатом); хронические аутоиммунные заболевания (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит); беременные и кормящие женщины; пациенты домов престарелых; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; заболевания, образующие гранулемы, в неактивной форме (например, саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз, кокцидиомикоз); пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; пациенты, придерживающиеся вегетарианства или строгой диеты с целью быстрого снижения веса</i>	При выявленном дефиците витамина D (уровень 25(ОН)D < 20 нг/мл): ✓ 50 000 ME еженедельно в течение 8 недель внутрь Например, BDMФ 50 000 ME 1 таблетка в неделю, 8 недель, с последующим переводом на профилактическую терапию При выявленной недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D ≥ 20 и < 30 нг/мл): ✓ 50 000 ME еженедельно в течение 4 недель внутрь Например, BDMФ 50 000 ME 1 таблетка в неделю 4 недели с последующим переводом на профилактическую терапию Следует избегать однократных доз свыше 50 000 ME, особенно в старшей возрастной когорте пациентов После достижения адекватного уровня витамина D (уровень 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл) у пациентов с ранее выявленным дефицитом/недостаточностью витамина D показан регулярный длительный прием препаратов витамина D в профилактических дозах!

Примечание:

* — длительный прием препаратов витамина D, особенно высокодозных, у пациентов с деменцией/иными когнитивными нарушениями должен производиться под контролем родственников/сиделок/иного обслуживающего персонала;

** — рекомендовано определение **уровня кальция** в крови перед назначением **терапевтических** доз витамина D и через 2 месяца терапии;

*** — препараты витамина D наряду с кальцием входят в любые схемы и режимы лечения остеопороза. Если перед началом патогенетической терапии остеопороза пациент не принимал добавки витамина D, и исследование концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови невозможно, а при этом планируется лечение сильными антирезорбтивными препаратами (золедроновая кислота, деносумаб), рекомендуется назначить умеренную нагрузочную дозу нативного витамина D — 5000 ME/сут в течение 10 дней либо однократно 50 000 ME, после чего перейти на обычную поддерживающую дозу 800–2000 ME/сут [40, 41].

— рекомендован **контроль концентрации витамина D** после 2 месяцев приема **терапевтических** доз витамина D. Контроль следует проводить на 3–4 день после приема последней терапевтической дозы.

путем оценки уровня витамина D в сыворотке крови и назначить необходимую терапию.

Эксперты рекомендовали широко использовать **BDMФ (50 000 ME, 5000 ME)** в качестве препарата высокодозного витамина D в рамках зарегистрированной инструкции по применению — в качестве препарата выбора для профилактики и лечения дефицита/недостаточности витамина D, с учетом быстрого достижения терапевтического эффекта, хорошей переносимости и безопасности, связанной с особым механизмом высвобождения действующего вещества и удобства интермиттирующего приема для достижения большей комплаентности пациентов проводимому лечению.

Участники Совета экспертов высказали консолидированное мнение о необходимости следования врачами первичного звена (терапевтами, ВОП), а также специалистами — **ревматологами, эндокринологами, травматологами, акушерами-гинекологами, нефрологами,**

гастроэнтерологами/гепатологами, гериатрами, кардиологами, неврологами, специалистами по бариатрической хирургии — клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых пациентов. Совет экспертов особо отметил необходимость внесения в стандарты оказания медицинской помощи населению положения о **праве терапевта/ВОП** назначать исследование уровня концентрации витамина D у пациентов, предрасположенных к развитию недостаточности/дефицита витамина D.

Эксперты постановили, что препараты колекальциферола (в частности препарат **BDMФ** с дозировкой **50 000 ME и 5000 ME** может быть востребован в РФ в рамках **профилактики и устранения недостаточности/дефицита витамина D** у широких слоев населения (табл. 1). Вместе с тем отдельно можно выделить некоторые группы пациентов, требующие дифференцированного подхода (табл. 2).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

- **Уменьшают эффективность колекальциферола за счет увеличения скорости его биотрансформации в неактивные метаболиты либо замедления всасывания:**
 - ✓ противосудорожные лекарственные препараты (например, фенитоин);
 - ✓ барбитураты и другие лекарственные препараты, которые вызывают индукцию печеночных ферментов;
 - ✓ глюкокортикостероиды;
 - ✓ противотуберкулезные препараты (изониазид и рифампицин);
 - ✓ кетоконазол (угнетает как синтез, так и катаболизм 1,25(OH)₂-колекальциферола);
 - ✓ гиполипидемические препараты;
 - ✓ препараты-ингибиторы липаз (орлистат), секвестранты желчных кислот (холестирамин).
- **Повышают концентрацию колекальциферола:**
 - ✓ одновременный прием других препаратов, содержащих колекальциферол, активные метаболиты витамина D и их аналоги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дефицит витамина D является значимой проблемой в Российской Федерации, и устранение дефицита этого нутриента имеет высокий потенциал по снижению частоты нарушений минерализации скелета, а также ряд других положительных эффектов, которые особенно актуальны при установленном дефиците нутриента. Применение высокодозных таблеток BDMФ, Девилам 5000 и 50 000 ME позволяет добиться достаточной концентрации витамина D в сыворотке крови и существенно улучшить комплаентность и удобство пациента, что особенно актуально у коморбидных пациентов с большим количеством ежедневно принимаемых препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Клинические рекомендации РАЭ. Дефицит витамина D // *НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ*, 2021. [Clinical recommendations RAE. Vitamin D deficiency // *Endocrinology Research Centre*. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021]
2. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
3. Духанин А.С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам // *Лечащий врач*. — 2022. — №9. — С. 66-71. [Dukhanin AS. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects. *Lechashchij vrach*. 2022;9:66-71.] doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.001>
4. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595>
5. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 90-101. [Pigarova E.A., Petrushkina A.A. 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>
6. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):496-503. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.14679>
7. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. February 2017;i6583. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
8. Sha S, Chen L-J, Brenner H, Schöttker B. Associations of 25-hydroxyvitamin D status and vitamin D supplementation use with mortality due to 18 frequent cancer types in the UK Biobank cohort. *Eur J Cancer*. 2023;191:113241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113241>
9. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants*. 2020;9(10):936. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9100936>
10. Goddek S. Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate. *Int J Infect Dis*. 2020;99:286-290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.080>
11. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>
12. William B. Grant Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>
13. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(2):319-32
14. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):551-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.005>
15. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. July 2019;jnnp-2018-320199. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320199>
16. Harse JD, Zhu K, Bucks RS, et al. Investigating Potential Dose-Response Relationships between Vitamin D Status and Cognitive Performance: A Cross-Sectional Analysis in Middle- to Older-Aged Adults in the Busselton Healthy Ageing Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):450. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19010450>
17. Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)
18. Pilz S, Trummer C, Theiler-Schwetz V, et al. Critical Appraisal of Large Vitamin D Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(2):303. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14020303>
19. Chatterjee R, Davenport CA, Vickery EM, et al. Effect of intratrial mean 25(OH)D concentration on diabetes risk, by race and weight: an ancillary analysis in the D2d study. *Am J Clin Nutr*. 2023;118(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.03.02>
20. Vyas CM, Mischoulon D, Chang G, et al. Effects of Vitamin D3 and Marine Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Indicated and Selective Prevention of Depression in Older Adults: Results From the Clinical Center Sub-Cohort of the VITAMIN D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Clin Psychiatry*. 2023;84(4):22m14629. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14629>
21. Manson JE, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44
22. Zhou A, Selvanayagam JB, Hyppönen E. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2022;43(18):1731-1739

23. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., 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, Rozhinskaya LY, Karonova TL, Troshina EA. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation // *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1209-1216. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
24. Белая Ж., Рожинская Л.Я. Падения — важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения // *ПМЖ*. — 2009. — Т. 17. — №24. — С. 1614–1619. [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Padeniya — vazhnaya social'naya problema pozhiilyh lyudej. Osnovnye mekhanizmy razvitiya i puti preduprezhdeniya. *RMZh*. 2009;24:1614. (In Russ.)]
25. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
26. Sahota O, Munde MK, San P, Godber IM, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004;35(1):312–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.02.003>
27. Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO, Kessler S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305–12. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090728>
28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
29. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement from the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020;4:e10417. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417>
30. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:466–479. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
31. Fraile Navarro D, Lopez Garcia-Franco A, Nino de Guzman E, et al. Vitamin D recommendations in clinical guidelines: A systematic review, quality evaluation and analysis of potential predictors. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14805. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14805>
32. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Е.В. Бордакова, и др. — М.: ООО Издательская группа «ЭОТАР-Медиа», 2016. — 96 с. [Profilaktika, diagnostika i lechenie deficitа vitamīna D i kal'ciya sredi vzoslogo naseleniya i u pacientov s osteoporozom: rekomendacii Rossijskoj associacii po osteoporozu / ZhE. Belaya, KYu. Belova, EV. Bordakova, i dr. — M.: OOO Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media», 2016. — 96 s. (In Russ.)]
33. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 4–26. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>
34. 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 LYa, 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>
35. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением // *Формулы фармации*. — Т. 2. — №1. С. 36–43. [Kotsur JM, Flisyuk EV. Modern polymers in prolonged release tablet technology // *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):36-43.] doi: <https://doi.org/10.17816/phf21267>
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Девилам. [Instructions for the medical use of the drug Devilam (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d0d5e5a-37a5-4fa8-8261-888e9194cd06
37. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, Jandrain B, et al. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation. *Nutrients*. 2018;10(6):659
38. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(6):1578–1587
39. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, et al. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):162–180
40. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 403–408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Rheumatology Science & Practice*. 2015;53(4):403-408. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>
41. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):305–13. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; Researcher ID: C-5221-2016; Scopus Author ID: 16506354000; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; Scopus Author ID: 55655098500; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Lyudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Scopus Author ID: 55121221200; Researcher ID: B-6618-2017; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: Rozhinskaya.ludmila@endocrincentr.ru

Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор [Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, Prof]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3650-349X>; eLibrary SPIN: 9765-0761; e-mail: arut@ossn.ru

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор [Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Prof]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>; Scopus Author ID: 6506280196; eLibrary SPIN: 1683-2709; e-mail: sgilarevsky@gmail.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; Scopus Author ID: 55308206900; Researcher ID: H-3281-2013;

eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Маркина Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalia V. Markina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2784-1726>;

eLibrary SPIN: 4362-2988; e-mail: skovran4@gmail.com

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

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

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Nina A. Petunina, MD, PhD, Prof, acad.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; Scopus Author ID: 6603436552; Researcher ID: P-7717-2015;

eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор [Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Prof];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; Scopus Author ID: 6602554529; Researcher ID: O-4772-2016;

eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ira_skrip@mail.ru

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, Prof, acad.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; Researcher ID: M-4510-2014; Scopus Author ID: 6602941818;

eLibrary SPIN: 6129-5809; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., академик РАН, профессор [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Academician,

Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530;

eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.12.2023. Одобрена к публикации: 15.01.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р., Дудинская Е.Н., Маркина Н.В., Мельниченко Г.А., Петунина Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов «Применение высокодозного витамина D для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов, в практике эндокринологов, ревматологов, геронтологов и терапевтов/ВОП» // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13171>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZhE, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Arutyunov GP, Gilyarevskiy SR, Dudinskaya EN, Markina NV, Mel'nichenko GA, Petunina NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, Shestakova MV. Resolution of the national interdisciplinary expert council «The use of high-dose vitamin D for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, including in comorbid patients, in the use of endocrinologists, rheumatologists, gerontologists and internists/GPs». *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(1):10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13171>

ПРИМЕНЕНИЕ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПЕНИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ



© С.В. Юренева, В.Г. Аверкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Отсутствие достаточной систематизации данных по применению бисфосфонатов для первичной профилактики остеопоротических переломов (ОП) у женщин в постменопаузе с остеопенией побудило нас провести систематический обзор с метаанализом публикаций, посвященных данной проблеме.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние бисфосфонатов на минеральную плотность кости (МПК) и переломы у женщин в постменопаузе с остеопенией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. При первичном отборе было найдено 1140 потенциально подходящих статей. Из первоначально идентифицированных результатов был проведен метаанализ 13 исследований. Дизайн отобранных для метаанализа исследований соответствовал рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК поясничного отдела позвоночника на 5,54% (95% ДИ 4,44–6,63, $I^2=93,65\%$), общую МПК бедра на 4,53% (95% ДИ 3,2–5,86, $I^2=96,32\%$), МПК шейки бедра на 3,63% (95% ДИ 1,5–5,75, $I^2=95,9\%$), МПК всего тела на 3,25% (95% ДИ 2,28–4,22, $I^2=87,87\%$), МПК проксимального отдела бедра на 4,76% (95% ДИ 3,43–6,08, $I^2=88,64\%$). Выявлено статистически значимое влияние бисфосфонатов на низкоэнергетические переломы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77), клинические переломы позвонков (ОР 0,51; 95% ДИ 0,38–0,69), а также рентгенологически подтвержденные переломы позвонков (ОР 0,63; 95% ДИ 0,4–0,98).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволяют заключить, что бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, резедронат) обладают положительным терапевтическим эффектом, и их назначение оправдано у женщин в постменопаузе с остеопенией для профилактики ОП и увеличения МПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алендронат; золедроновая кислота; ибандронат; резедронат; остеопения; остеопоротические переломы; постменопауза.

BISPHOSPHONATES FOR THE PREVENTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPENIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

© Svetlana V. Yureneva, Victoria G. Averkova

National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

BACKGROUND: The lack of sufficient systematization of data on the use of bisphosphonates for primary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia prompted us to conduct a systematic review with meta-analysis of publications devoted to this problem.

AIM: To study the effect of bisphosphonates on bone mineral density (BMD), markers of bone metabolism and fractures in postmenopausal women with osteopenia.

MATERIALS AND METHODS: A total of 1140 potentially eligible articles were found in the initial publication screening. From the initially identified results, 13 studies were meta-analyzed. The design of the studies selected for meta-analysis was consistent with randomized controlled trials.

RESULTS: On average, study bisphosphonate preparations compared with placebo increased lumbar spine BMD by 5.54% (95% CI 4.44–6.63, $I^2=93.65\%$), total hip BMD by 4.53% (95% CI 3.2–5.86, $I^2=96.32\%$), femoral neck BMD by 3.63% (95% CI 1.5–5.75, $I^2=95.9\%$), total body BMD by 3.25% (95% CI 2.28–4.22, $I^2=87.87\%$), proximal femur BMD by 4.76% (95% CI 3.43–6.08, $I^2=88.64\%$). There was a statistically significant effect of bisphosphonates on low-energy fractures (OR 0.62; 95% CI 0.49–0.77), clinical vertebral fractures (OR 0.51; 95% CI 0.38–0.69), and radiologically confirmed vertebral fractures (OR 0.63; 95% CI 0.4–0.98).

CONCLUSION: These results obtained allow us to conclude that bisphosphonates (alendronate, zoledronic acid, ibandronate, resedronate) have a positive therapeutic effect, and their administration is justified in postmenopausal women with osteopenia for the prevention of osteoporotic fractures and increase in BMD.

KEYWORDS: alendronate; zoledronic acid; ibandronate; risedronate; osteopenia; osteoporotic fracture; postmenopause.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз является серьезной медико-социальной проблемой из-за его последствий в виде патологических переломов, которые приводят к инвалидизации и смертности пожилого населения [1]. С учетом прогнозируемого увеличения продолжительности жизни во всем мире профилактику остеопоротических переломов (ОП) можно рассматривать как одну из приоритетных задач здравоохранения.

Известно, что большинство ОП случаются у людей, имеющих показатели минеральной плотности кости (МПК), соответствующие остеопении, а не остеопорозу, особенно в сочетании с другими факторами риска (такими как пожилой возраст или женский пол) [2].

Бисфосфонаты — препараты для лечения остеопороза, показавшие свою эффективность в отношении увеличения МПК и профилактики ОП [3–5]. Данные об эффективности применения бисфосфонатов при остеопении для первичной профилактики ОП не были достаточно систематизированы. Целью настоящего обзора было изучить влияние бисфосфонатов на МПК, маркеры метаболизма костной ткани и переломы у женщин в постменопаузе с остеопенией.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние бисфосфонатов на минеральную плотность кости (МПК), маркеры метаболизма костной ткани и переломы у женщин в постменопаузе с остеопенией.

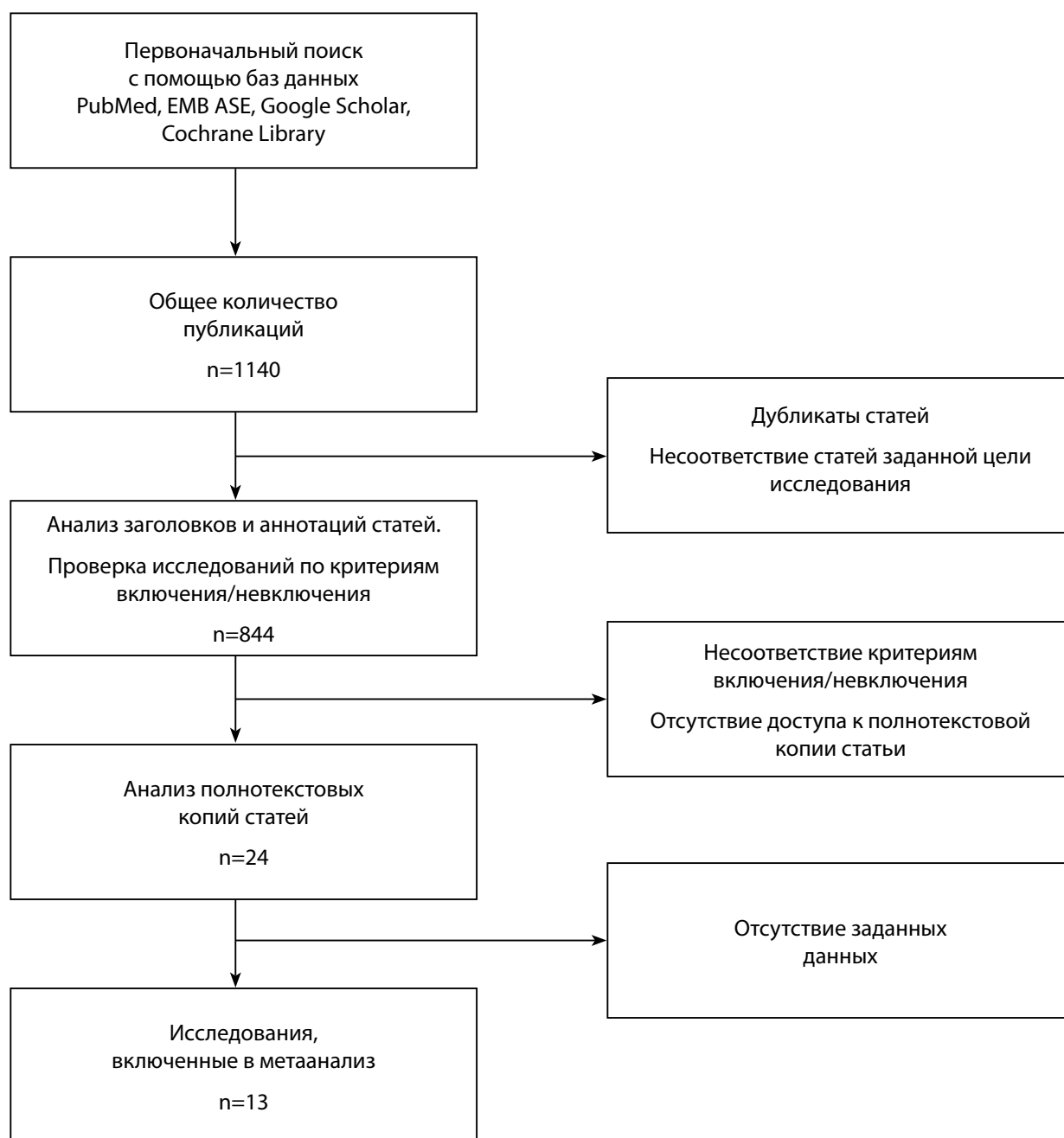


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций для метаанализа.

Таблица 1. Синописис исследований, включенных в метаанализ

Авторы, год публикации	Дизайн	Количество участников (исследуемые/контроль)	Средний возраст участников (исследуемые/контроль)	Терапия	Длительность наблюдения	Конечные точки
SR Cummings, (1998)	РКИ	2214/2218	67,6 (6,2)/67,6 (6,1)	алендронат 5 мг/сут в течение двух лет, алендронат 10 мг/сут в последующие 2 года в сравнении с плацебо	48 мес	ОП, МПК, рост, НЯ
HA Pols (1999)	РКИ	950/958	63,0 (39–84)/63,0 (40–82)	алендронат 10 мг/сут в сравнении с плацебо	12 мес	ОП, МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
Yen et al. (2000)	РКИ	24/22	59±4,7/60,3±6,5	алендронат 10 мг/сут в сравнении с плацебо	12 мес	МПК, НЯ
McClung et al. (2004)	РКИ	59/74	58,2±8,6/57,9±8,6	ибандроновая кислота 2,5 мг/сут по сравнению с плацебо	24 мес	МПК
Quandt et al. (2005)	РКИ	1878/1859	67,6/67,8	алендронат 5 мг/сут в течение двух лет, алендронат 10 мг/сут в последующие 2,5 года в сравнении с плацебо	54 мес	ОП
Valimaki et al. (2007)	РКИ	114/56	66,1 (6,8)/65,4 (6,8)	Ризедронат 5 мг/сут в сравнении с плацебо	26 мес	МПК, НЯ
McClung et al. (2009) -1	РКИ	198/202	59,9±8,0/60,5±8,0	Золедроновая кислота 5 мг 2 раза/сут (10 мг) и золедроновая кислота 5 мг/сут в сравнении с плацебо	24 мес	МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
McClung et al. (2009) -2	РКИ	77/83	53,7±3,6/53,4±3,8	ибандроновая кислота 150 мг/мес в сравнении с плацебо	12 мес	МПК, НЯ
Grey et al. (2012)	РКИ	20/21	62 (8)/67 (8)	золедроновая кислота 5 мг/сут в сравнении с плацебо	60 мес	МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
Grey et al. (2017)	РКИ	41/34	66±8/63±8	золедроновая кислота 5 мг/сут (в/в) в сравнении с плацебо	60 мес	МПК, маркеры метаболизма костной ткани
Reid et al. (2018)	РКИ	1000/1000	71±5,0/71±5,1	золедроновая кислота 5 мг/сут (в/в) 18 мес в сравнении с плацебо	72 мес	ОП, МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
Sestak et al. (2019)	РКИ	59/74	60,8 (7,67)/59,7 (12,5)	ризедронат 35 мг/нед в сравнении с плацебо	60 мес	МПК, НЯ
Zhou et al. (2020)	РКИ	62/61	83,16±3,09/83,92±2,85	алендронат 70 мг/нед в сравнении с плацебо	18 мес	ОП, МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ

Примечание: ОП — остеопоротические переломы; МПК — минеральная плотность кости; НЯ — нежелательные явления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций и отбор исследований

Систематический поиск исследований и соответствующих статей проводили в базах данных PubMed, EMBASE, Google Scholar и Кокрановская библиотека (Cochrane Library) в соответствии с требованиями для система-

тических обзоров и метаанализов (PRISMA) [6]. Ключевые слова для поиска включали: (osteopenia), AND (low bone density), AND (fractures, bone), AND (bone markers), AND (alendronate, OR risedronic acid, OR zoledronic acid, OR clodronic acid, OR pamidronate, ibandronic acid, OR 6-amino-1-hydroxyhexane-1,1-diphosphonate). Последний поиск осуществлялся 25 сентября 2023 г.

Таблица 2. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК поясничного отдела позвоночника

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	5,1 (3,827)	202	-1,32 (3,809)	6,42	5,67; 7,17	11
Grey (2012)	20	5,42 (1,79)	21	-0,86 (2,89)	6,28	4,82; 7,74	9,6
Grey (2017)	41	3,16 (5,8)	34	-2 (5,36)	5,16	2,63; 7,69	7,2
Reid (2018)	755	7,42 (5,26)	750	-1,03 (5,55)	8,45	7,9; 9	11,3
Subtotal (p<0,001)					6,83	5,47; 8,18	
Q (3)=25,5, p<0,001 τ=1,21 I²=85,76%							
Risedronate							
Valimaki (2007)	106	4,49 (3,91)	53	-0,05 (3,93)	4,54	3,25; 5,83	10
Sestak (2019)	59	3,96 (6,52)	74	-0,26 (5,05)	4,22	2,2; 6,24	8,3
Subtotal (p<0,001)					4,45	3,36; 5,54	
Q (1)=0,068, p=0,794 τ=0 I²=0,00%							
Alendronate							
Polis (1999)	877	5 (3,2)	903	0,1 (3,4)	4,9	4,59; 5,21	11,5
Yen (2000)	24	7 (2,23)	22	-0,59 (2)	7,59	6,37; 8,81	10,2
Subtotal (p<0.001)					6,18	3,54; 8,81	
Q (1)=17,5, p<0,001 τ=1,85 I²=94,29%							
Ibandronate							
McClung (2004)	106	1,88 (3,95)	102	-1,37 (3,45)	3,25	2,24; 4,26	10,6
McClung (2009)	77	3,58 (3,72)	83	-0,43 (3,8)	4,01	2,84; 5,18	10,3
Subtotal (p<0,001)					3,57	2,81; 4,34	
Q (1)=0,935, p=0,334 τ=0 I²=0,00%							
Overall (p<0,001)					5,54	4,44; 6,63	
Q(9)=172,6, p<0,001 τ=1,63 I²=93,65%							

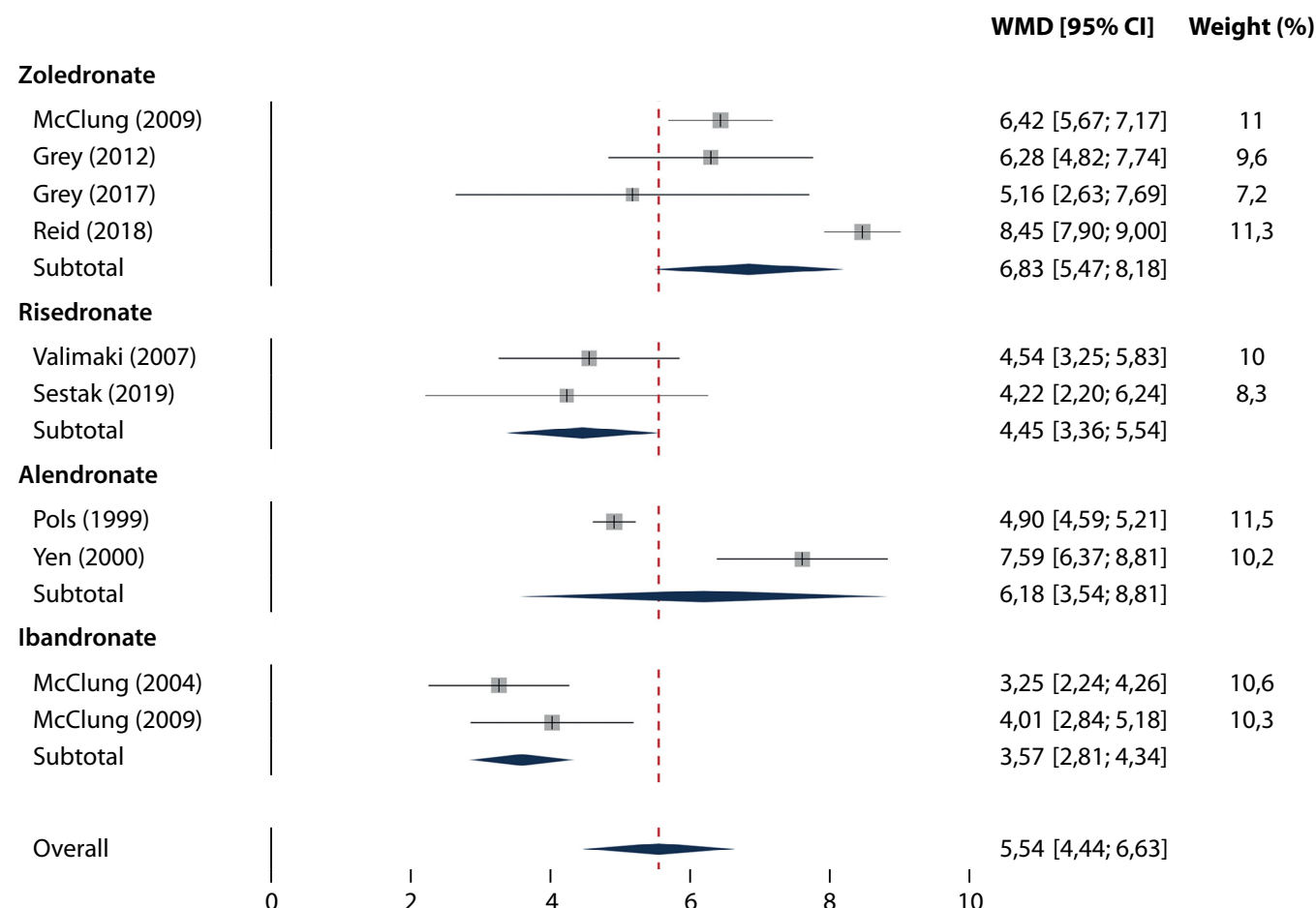


Рисунок 2. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК поясничного отдела позвоночника.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Критерии включения/исключения

Критериями включения в метаанализ были:

- рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности бисфосфонатов в отношении МПК и профилактики переломов;
- участники — женщины в постменопаузе старше 45 лет с остеопенией (Т-критерий от -1,0 до 2,5 по данным двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA));
- нижний порог длительности наблюдения в исследованиях 12 месяцев.

Критериями невключения в метаанализ были:

- дубликаты статей;
- исследования на животных;
- невозможность получить доступ к полному тексту публикации по результатам исследования.

Извлечение, синтез данных исследований и оценка их качества

При первичном отборе исследований с помощью вышеуказанных баз данных и поисковых запросов было получено 1140 потенциально подходящих работ. После их проверки по критериям включения/невключения и удаления дубликатов для дальнейшего анализа были отобраны 844 публикации. При анализе заголовков и аннотаций статей поставленной в нашей работе цели соответствовали 24 публикации. 11 исследований были ис-

ключены из дальнейшего анализа по причине отсутствия доступа к полнотекстовым копиям статей по результатам исследования, а также из-за отсутствия заданных данных. Таким образом, в метаанализ вошли 13 исследований (рис. 1).

Статистический анализ

Метаанализ проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и пакета metafor 4.2-0. Для получения метааналитических оценок использовали модели со случайными эффектами (mixed-effects models). Оценка статистической гетерогенности была выполнена с использованием критерия χ^2 Пирсона и индекса гетерогенности I². Метаанализ различий средних значений показателей в исследуемой и контрольной (плацебо) группах был выполнен по данным о средних значениях со стандартными отклонениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Синописис исследований [7–19], включенных в метаанализ, представлен в таблице 1. Это были рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), результаты

Таблица 3. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на общую МПК бедра

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	2,91 (2,913)	202	-1,45 (2,871)	4,36	3,79; 4,93	15,0
Grey (2012)	20	0,88 (1,41)	21	-4,44 (2,46)	5,32	4,1; 6,54	13,6
Grey (2017)	41	1,93 (3,77)	34	-3,51 (2,54)	5,44	4; 6,88	13,1
Reid (2018)	755	3,54 (4,12)	750	-3,97 (5,03)	7,51	7,05; 7,97	15,1
Subtotal (p<0,001)					5,69	4,27; 7,11	
Q(3)=73,9, p<0,001 τ=1,359 I ² =92,64%							
Risedronate							
Sestak (2019)	59	0,99 (4,68)	74	-2,71 (3,19)	3,7	2,3; 5,1	13,2
Subtotal (p<0,001)					3,7	2,3; 5,1	
Alendronate							
Polis (1999)	527	3,1 (3,5)	537	0,1 (3)	3	2,61; 3,39	15,2
Subtotal (p<0,001)					3	2,61; 3,39	
Ibandronate							
McClung (2009)	77	1,49 (2,31)	83	-0,93 (2,04)	2,42	1,74; 3,1	14,8
Subtotal (p<0,001)					2,42	1,74; 3,1	
Overall (p<0,001)					4,53	3,2; 5,86	
Q (6)=258,5, p<0,001 τ=1,726 I ² =96,32%							

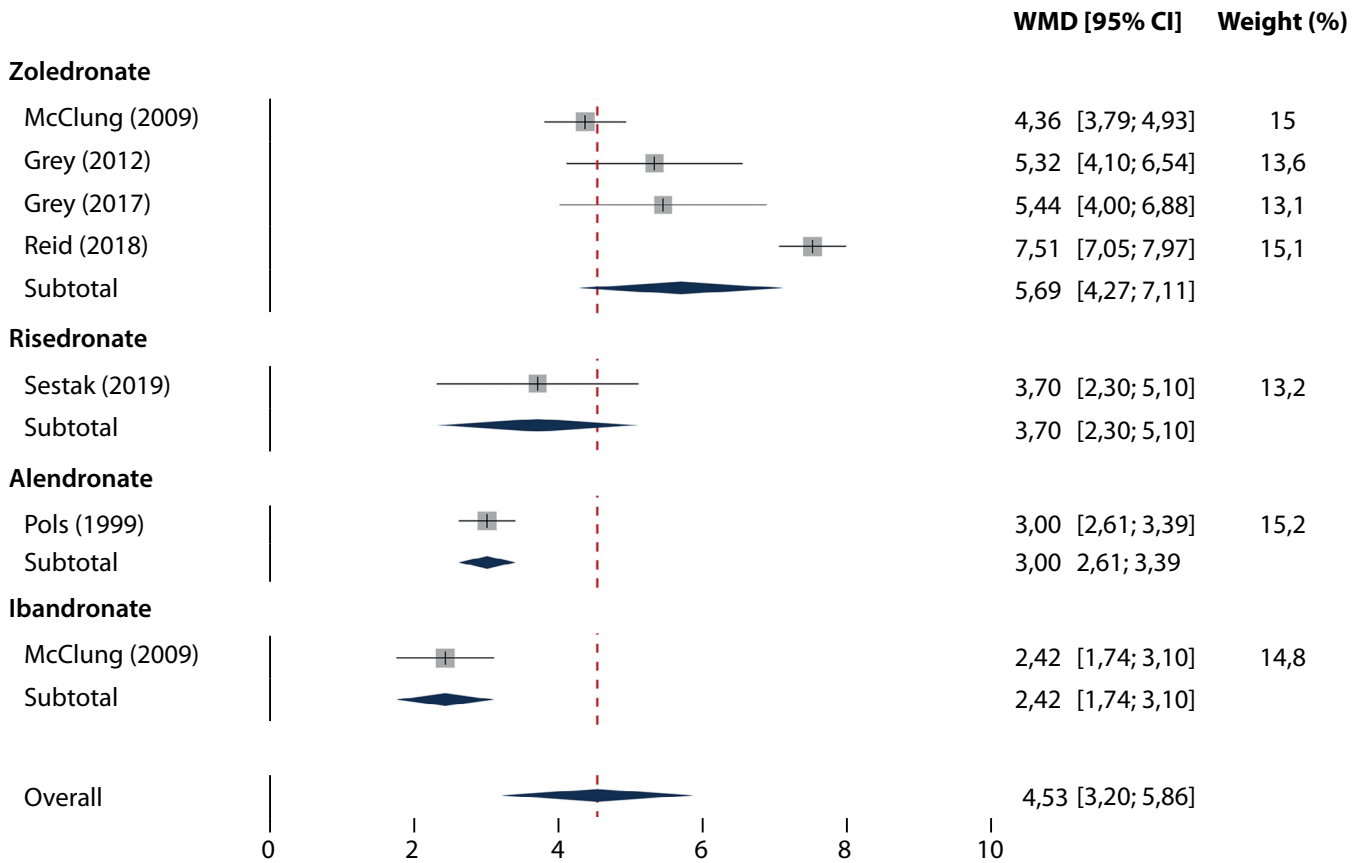


Рисунок 3. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на общую МПК бедра.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 4. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК шейки бедра

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	2,2 (4,137)	202	-1,35 (4,093)	3,55	2,74; 4,36	25,8
Subtotal (p<0,001)					3,55	2,74; 4,36	
Alendronate							
Polis (1999)	863	2,3 (4,5)	884	-0,2 (4,5)	2,5	2,08; 2,92	26,5
Yen (2000)	24	6,83 (3,24)	22	-0,19 (2,83)	7,02	5,27; 8,77	22,7
Subtotal (p=0,038)					4,68	0,25; 9,1	
Q (1)=24,1, p<0,001 τ=3,129 I²=95,85%							
Ibandronate							
McClung (2009)	77	1,09 (2,82)	83	-0,75 (4,1)	1,84	0,76; 2,92	25
Subtotal (p<0,001)					1,84	0,76; 2,92	
Overall (p<0,001)					3,63	1,5; 5,75	
Q (3)=30,5, p<0,001 τ=2,095 I²=95,9%							

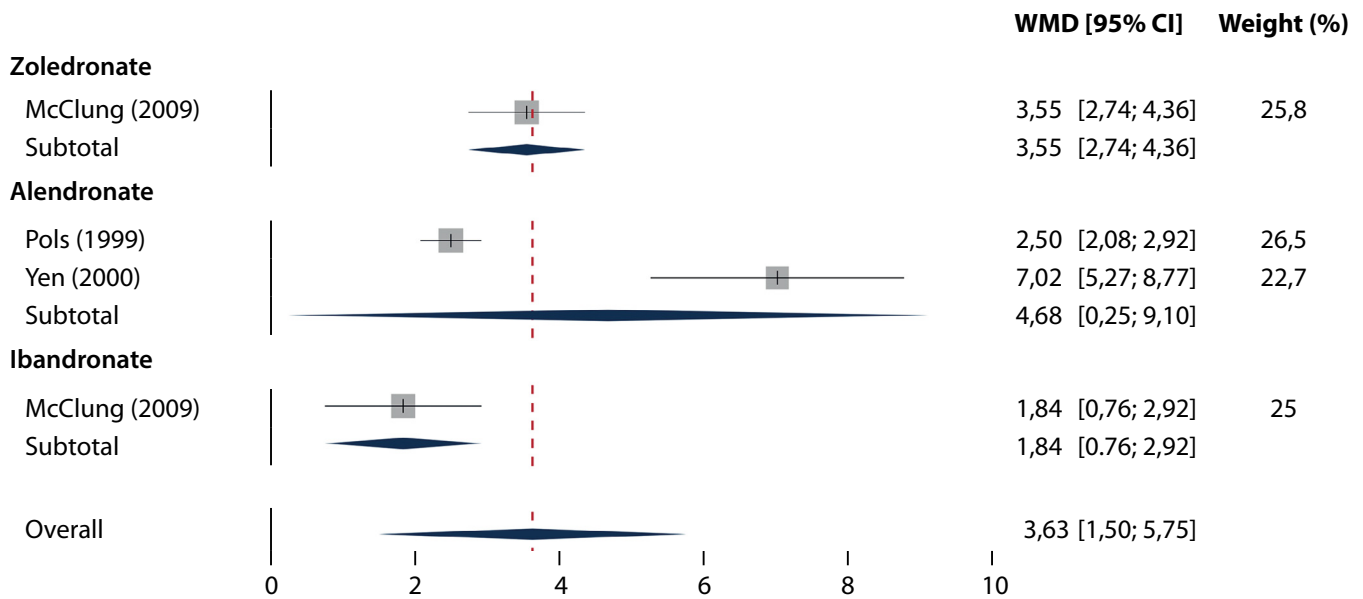


Рисунок 4. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК шейки бедра.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 5. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК всего тела

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
Grey (2012)	20	0,48 (1,14)	21	-2,14 (1)	2,62	1,96; 3,28	33,1
Grey (2017)	41	-0,12 (2,144)	34	-2,97 (1,89)	2,85	1,94; 3,76	29,0
Reid (2018)	755	1,95 (2,58)	750	-2,16 (2,58)	4,11	3,85; 4,37	37,9
Overall (p<0,001)					3,25	2,28; 4,22	
Q (2)=21,85, p<0,001 τ=0,795 I²=87,87%							

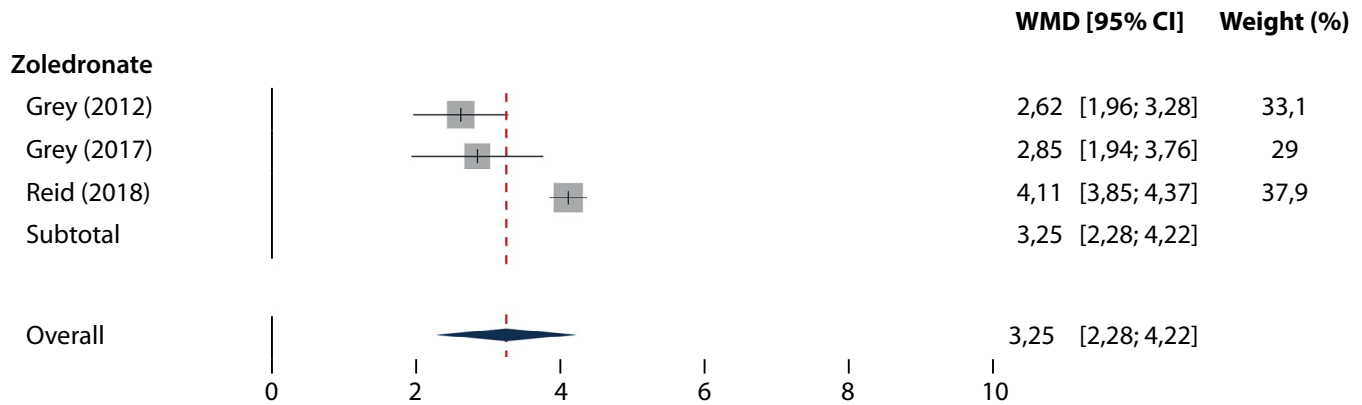


Рисунок 5. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК всего тела.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

которых были опубликованы с 1995 по 2023 гг. В исследованиях были оценены эффекты бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) на МПК, ОП, маркеры метаболизма костной ткани; в некоторых исследованиях были представлены данные по нежелательным явлениям (НЯ) на фоне терапии бисфосфонатами и данные о приверженности к лечению.

1.1 Риск систематической ошибки
В нашем исследовании мы использовали следующую систему оценки риска: низкий риск, умеренный риск и высокий риск. Семь отобранных исследований имели низкий риск систематической ошибки [7, 8, 13, 15–18], одно – высокий риск систематической ошибки [18]. Еще пяти исследованиям был присвоен неизвестный риск систематической ошибки, поскольку не было получено достаточно информации для его расчетов [9–12, 14].

2. Процентное изменение МПК поясничного отдела позвоночника
Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) на МПК поясничного отдела позвоночника в сравнении с плацебо изучали в десяти РКИ (табл. 2, рис. 2). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увели-

чивали МПК поясничного отдела позвоночника на 5,54% (95% ДИ 4,44–6,63, I²=93,65%).

3. Процентное изменение общей МПК бедра
Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) на общую МПК бедра в сравнении с плацебо изучали в семи РКИ (табл. 3, рис. 3). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали общую МПК бедра на 4,53% (95% ДИ 3,2–5,86, I²=96,32%).

4. Процентное изменение МПК шейки бедра
Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат) на МПК шейки бедра в сравнении с плацебо изучали в четырех РКИ (табл. 4, рис. 4). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК шейки бедра на 3,63% (95% ДИ 1,5–5,75, I²=95,9%).

5. Процентное изменение МПК всего тела (Total Body BMD)
Влияние бисфосфонатов (золедроновая кислота) на МПК всего тела в сравнении с плацебо изучали в трех РКИ (табл. 5, рис. 5). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК всего тела на 3,25% (95% ДИ 2,28–4,22, I²=87,87%).

6. Процентное изменение МПК проксимального отдела бедра

Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат) на МПК проксимального отдела бе-

дра в сравнении с плацебо изучали в четырех РКИ (табл. 6, рис. 6). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК проксимального отдела бедра на 4,76% (95% ДИ 3,43–6,08, I²=88,64%).

Таблица 6. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК проксимального отдела бедра

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	4,83 (3,912)	202	-1,15 (3,866)	5,98	5,22; 6,74	28,2
Subtotal (p<0,001)					5,98	5,22; 6,74	
Alendronate							
Polis (1999)	863	4,1 (5,2)	884	0,4 (4,6)	3,7	3,24; 4,16	29,9
Yen (2000)	24	0,54 (3,77)	22	-5,69 (4,36)	6,23	3,86; 8,6	15,6
Subtotal (p<0,001)					4,69	2,27; 7,11	
Q (1)=4,235, p=0,04 τ=1,564 I²=76,39%							
Ibandronate							
McClung (2009)	77	2,87 (3,3)	83	-0,91 (3,25)	3,78	2,76; 4,8	26,3
Subtotal (p<0,001)					3,78	2,76; 4,8	
Overall (p<0,001)					4,76	3,43; 6,08	

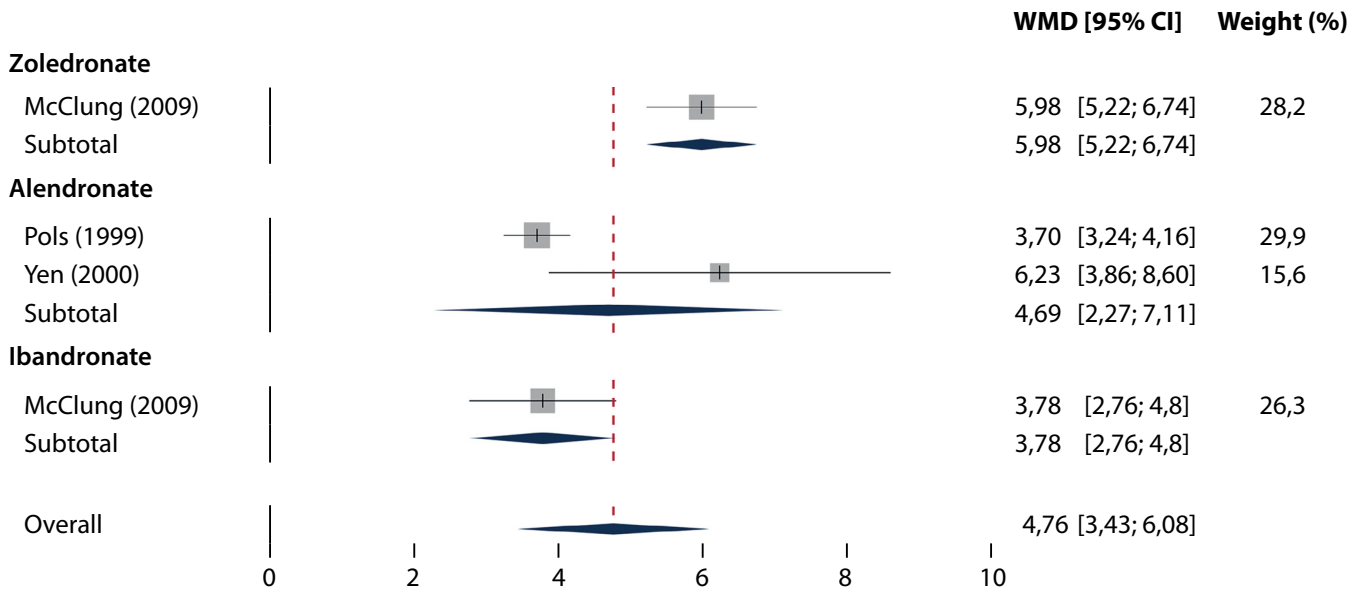


Рисунок 6. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК проксимального отдела бедра.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 7. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики клинических переломов позвонков

Исследование	HR/RR	95% CI	Weight (%)
Zoledronate			
Reid (2018)	0,41	0,22; 0,75	23,3
Subtotal (p=0,004)	0,41	0,22; 0,75	
Alendronate			
Cummings (1998)	0,56	0,39; 0,8	67,9
Quandt (2005)	0,46	0,16; 1,17	8,8
Subtotal (p<0,001)	0,55	0,39; 0,77	
Q (1)=0,133, p=0,716 τ=0 I ² =0,00%			
Overall (p<0,001)	0,51	0,38; 0,69	
Q (2)=0,788, p=0,674 τ=0 I ² =0,00%			

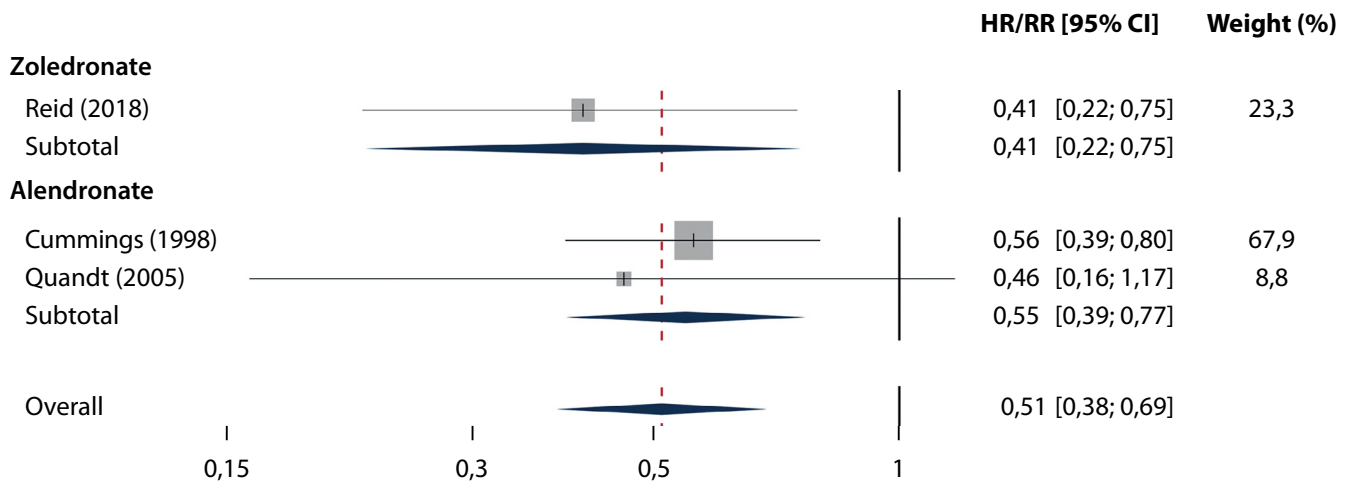


Рисунок 7. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики клинических переломов позвонков.

Примечание: HR/RR — отношение рисков (ОР*)/относительный риск (ОР); 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

7. Переломы

Влияние бисфосфонатов (алендронат, золендроновая кислота) на риск ОП изучалось в трех РКИ. Выявлено статистически значимое влияние бисфосфонатов на низкоэнергетические переломы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77) (переломы позвонков, переломы бедра, запястья и других частей скелета, за исключением переломов плюсневых костей и пальцев, переломов костей черепа, костей лицевого черепа и нижней челюсти), клинические переломы позвонков ((ОР 0,51; 95% ДИ 0,38–0,69)), а также рентгенологически подтвержденные переломы позвонков (ОР 0,63; 95% ДИ 0,4–0,98) (табл. 7–9, рис. 7–9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Бисфосфонаты широко используются как в нашей стране, так и во всем мире для лечения остеопороза. Снижение костного ремоделирования и частоты его активации является основой фармакологического действия данных препаратов на костную ткань [20]. Алендронат (первый зарегистрированный в РФ бисфосфонат для лечения остеопороза), золендроновая кислота (бисфосфонат III поколения, обладающий наибольшим сродством к гидроксиапатиту кости), а также ибандронат и ризедронат применяются и для лечения другой

патологии костной ткани (в том числе при метастазах в костную ткань при онкологических заболеваниях). В последние годы возрос интерес к вопросу применения бисфосфонатов для первичной и вторичной профилактики ОП.

Мы провели систематический обзор и метаанализ изучения эффективности указанных бисфосфонатов в отношении увеличения МПК и профилактики ОП у женщин в постменопаузе с остеопенией. Полученные нами данные согласуются с результатами метаанализа 2022 г. [21], в котором были продемонстрированы статистически значимые эффекты лечения данной группы препаратов (а именно, алендроната, золедроната, ибандроната и резедроната) на увеличение МПК позвоночника, бедра и общей МПК всего тела.

В нашей работе были дополнены данные по влиянию двух бисфосфонатов (алендронат и золедроновая

кислота) на профилактику ОП у женщин с остеопенией в постменопаузе. Нами было показано, что алендронат и золедроновая кислота существенно снижают риски клинических переломов позвонков, а также в целом снижают риски низкоэнергетических переломов и рентгенологически подтвержденных переломов позвонков по сравнению с плацебо.

Сильными сторонами нашего исследования является качественный отбор публикаций для метаанализа только высокой степени доказательности (плацебо-контролируемые РКИ, часть с двойным ослеплением). Ограничениями для нашего исследования стали: невозможность провести метаанализ влияния бисфосфонатов на маркеры метаболизма костной ткани, а также метаанализ нежелательных явлений на фоне терапии, поскольку во включенных исследованиях не было достаточно заданных данных.

Таблица 8. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики рентгенологически подтвержденных переломов позвонков

Исследование	HR/RR	95% CI	Weight (%)
Zoledronate			
Reid (2018)	0,6	0,27; 1,37	30
Subtotal (p=0,218)	0,6	0,27; 1,35	
Alendronate			
Quandt (2005)	0,64	0,38; 1,1	70
Subtotal (p=0,1)	0,64	0,38; 1,09	
Overall (p=0,04)	0,63	0,4; 0,98	
Q (1)=0,017, p=0,896 τ=0 I ² =0,00%			

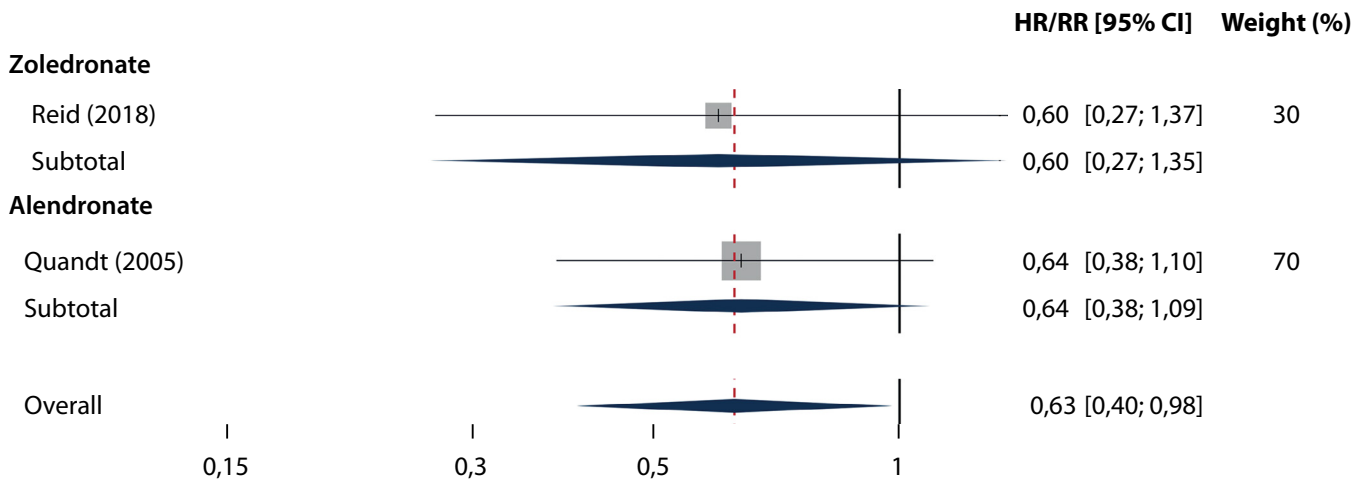


Рисунок 8. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики рентгенологически подтвержденных переломов позвонков.

Сокращения: HR/RR — отношение рисков (ОР*)/относительный риск (ОР); 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 9. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики низкоэнергетических переломов (переломы позвонков, переломы бедра, запястья и других частей скелета, за исключением переломов плюсневых костей и пальцев, переломов костей черепа, костей лицевого черепа и нижней челюсти)

Исследование	HR/RR	95% CI	Weight (%)
Zoledronate			
Reid (2018)	0,63	0,5; 0,79	94,9
Subtotal (p<0,001)	0,63	0,5; 0,79	
Alendronate			
Quandt (2005)	0,4	0,15; 1,08	5,1
Subtotal (p=0,069)	0,4	0,15; 1,07	
Overall (p=0,379)	0,62	0,49; 0,77	
Q (1)=0,772, p=0,896 τ=0 I ² =0,00%			

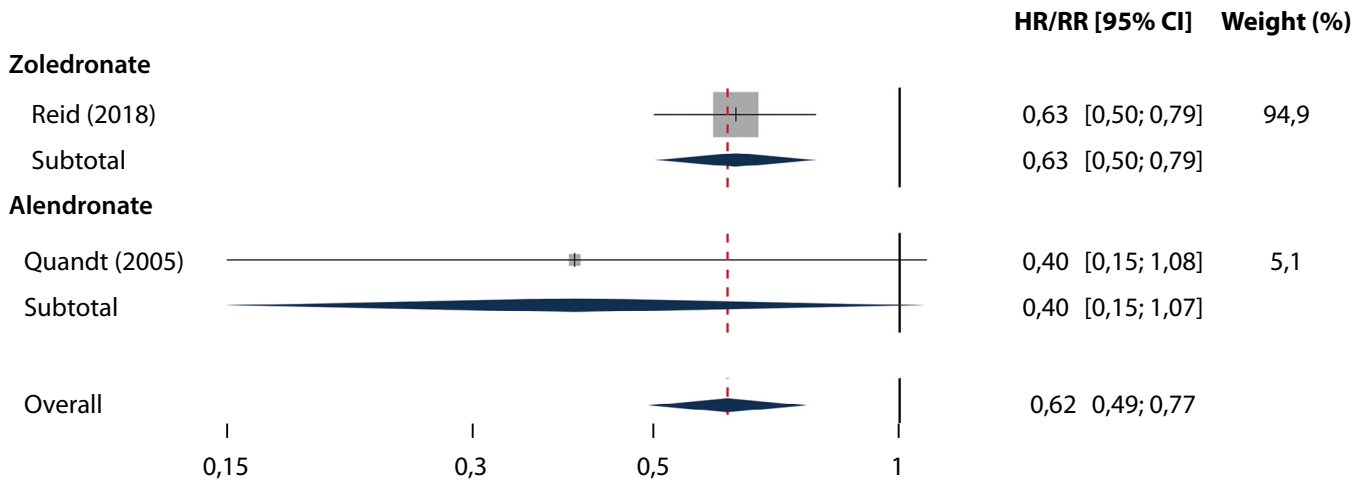


Рисунок 9. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики низкоэнергетических переломов (переломы позвонков, переломы бедра, запястья и других частей скелета, за исключением переломов плюсневых костей и пальцев, переломов костей черепа, костей лицевого черепа и нижней челюсти).

Примечание: HR/RR — отношение рисков (ОР*)/относительный риск (ОР); 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на данных нашего исследования, можно заключить, что бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, резедронат) обладают положительным терапевтическим эффектом, и их назначение оправдано у женщин в постменопаузе с остеопенией для профилактики ОП и увеличения МПК.

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.

Юренева С.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование и одобрение финальной версии рукописи; Аверкова В.Г. — получение, анализ данных и их интерпретация, написание текста статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sánchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(2):169-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.10.001>
2. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-3. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.3.320>
3. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016;89:52-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.05.013>
4. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6745>
5. Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е., Айламазян Э.К., Потин В.В. Сопоставление эффективности эстроген-гестагенных препаратов и алендроната в терапии остеопении у женщин постменопаузального возраста // *Остеопороз и остеопатии*. — 2007. — №2. [Kuznetsova LV, Zazerskaya IE, Aylamazyan EK, Potin VV. Sopostavlenie effektivnosti estrogen-gestagenykh preparatov i alendronata v terapii osteopenii u zhenshchin postmenopauzal'nogo vozrasta. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2007;10(2):7-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo200727-12>
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-82. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
8. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):461-8. doi: <https://doi.org/10.1007/pl00004171>
9. Yen ML, Yen BL, Jang MH, Hsu SH, et al. Effects of alendronate on osteopenic postmenopausal Chinese women. *Bone*. 2000;27(5):681-5. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00384-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00384-7)
10. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al. Oral ibandronate Study Group. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(1):11-8. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301202>
11. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, et al. Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(3):343-9. doi: <https://doi.org/10.4065/80.3.343>
12. Välimäki MJ, Farrerons-Minguella J, Halse J, et al. Effects of risedronate 5 mg/d on bone mineral density and bone turnover markers in late-postmenopausal women with osteopenia: a multinational, 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III trial. *Clin Ther*. 2007;29(9):1937-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.017>
13. McClung M, Miller P, Recknor C, et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):999-1007. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a>
14. McClung MR, Bolognese MA, Sedarati F, et al. Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss. *Bone*. 2009;44(3):418-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.09.011>
15. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate—results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012;50(6):1389-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.016>
16. Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ*. 2017;189(36):E1130-E1136. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.161207>
17. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407-2416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>
18. Sestak I, Blake GM, Patel R, Coleman RE, et al. Comparison of risedronate versus placebo in preventing anastrozole-induced bone loss in women at high risk of developing breast cancer with osteopenia. *Bone*. 2019;124:83-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.016>
19. Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study. *Orthop Surg*. 2020;12(3):890-899. doi: <https://doi.org/10.1111/os.12701>
20. Burr DB, Diab T, Koivunemi A, et al. Effects of 1 to 3 years' treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res*. 2009;27(10):1288-92. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.20895>
21. Li J, Sun Y, Chen Z, Xie X, Gu F, Bi S, Yu T. Effects of Bisphosphonates Treatments in Osteopenic Older Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:892091. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892091>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, professor]; адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [Address: Academic Oparin street, 4, Moscow, Russia, 117997]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; Scopus Author ID: 56299444500; eLibrary SPIN: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Аверкова Виктория Геннадьевна, аспирант [Victoria G. Averkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>; Scopus Author ID: 57213597365; eLibrary SPIN: 8325-5327; e-mail: buch1202@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.01.2024. Одобрена к публикации: 06.02.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юренева С.В., Аверкова В.Г. Применение бисфосфонатов для профилактики остеопоротических переломов у женщин с остеопенией в постменопаузе: систематический обзор и метаанализ // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 21-34. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13150>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yureneva SV, Averkova VG. Bisphosphonates for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(1):21-34. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13150>

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D



© В.А. Авдеева^{1*}, С.Н. Сячина¹, Л.А. Суплотова¹

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Дефицит витамина D при вторичном гиперпаратиреозе (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) является одним из ключевых факторов ухудшения функционирования почечного звена.

ЦЕЛЬ. Оценить показатели кальций-фосфорного обмена у лиц с ВГПТ на фоне ХБП, СД и без него для оптимизации подходов к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ 416 историй болезни с диагнозами ХБПС3-С5 и ВГПТ, из которых 112 имели в анамнезе СД, находившиеся на обследовании и лечении в нефрологическом отделении в период с 01.01.2018 по 31.12.2022 гг. Изучены демографические и антропометрические данные, оценены лабораторные (общий и ионизированный кальций, общий белок, альбумин, фосфор, креатинин, паратиреоидный гормон, 25(OH)D, щелочная фосфатаза) и инструментальные (ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства) методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. СД является ведущей причиной ХБП среди всех нозологических форм. Уровень 25(OH)D у пациентов без СД варьировал от 9,04 до 152 нмоль/л, с СД — от 8,3 до 77 нмоль/л. Средний уровень 25(OH)D у пациентов без СД (41,7±26,1 нмоль/л) достоверно выше, чем у пациентов с СД1 (20,3±14,9 нмоль/л) и СД2 (27,6±19,2 нмоль/л) ($p=0,005$ и $p=0,003$ соответственно). Дефицит и недостаточность 25(OH)D чаще регистрировались у пациентов с СД в сравнении с пациентами без СД (89 и 10% против 69 и 19% соответственно), при этом оптимальный уровень чаще встречался у пациентов без СД (12 и 1% соответственно).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 25(OH)D; дефицит витамина D; вторичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; сахарный диабет.

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY

© Valeria A. Avdeeva^{1*}, Sofia N. Syachina¹, Liudmila A. Suplotova¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

BACKGROUND: Vitamin D deficiency in secondary hyperparathyroidism (SHPT) against the background of chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM) is one of the key factors in the deterioration of renal function.

AIM. To assess the indicators of calcium-phosphorus metabolism in individuals with SHPT against the background of CKD, diabetes and without it to optimize treatment approaches.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis of 416 medical records with diagnoses CKD3-C5 and SHPT was carried out, of which 112 had a history of diabetes, which were examined and treated in the nephrology department of the in the period from 01.01.2018 to 31.12.2022. Demographic and anthropometric data were studied, laboratory (total and ionized calcium, total protein, albumin, phosphorus, creatinine, parathyroid hormone, 25(OH)D, alkaline phosphatase) and instrumental (ECHO-CG, ultrasound of the abdominal organs and retroperitoneal space) research methods.

RESULTS. Diabetes is the leading cause of CKD among all nosological forms. The level of 25(OH)D in patients without diabetes varied from 9.04 to 152 nmol/l, with diabetes from 8.3 to 77 nmol/l. The average level of 25(OH)D in patients without diabetes (41.7±26.1 nmol/l) was significantly higher than in patients with type 1 diabetes (20.3±14.9 nmol/l) and type 2 diabetes (27.6±19.2 nmol/l) ($p=0.005$ and $p=0.003$, respectively). 25(OH)D deficiency and insufficiency were more often recorded in patients with diabetes compared with patients without carbohydrate disorders (89% and 10% versus 69% and 19% respectively), while the optimal level was more common in patients without diabetes (12% and 1%, respectively).

KEYWORDS: 25(OH)D; vitamin D deficiency; secondary hyperparathyroidism; chronic kidney disease; diabetes mellitus.

ОБОСНОВАНИЕ

История создания KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) как глобальной организации, разрабатывающей и внедряющей клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с заболеваниями почек,

берет свое начало с конца XX века [1]. Основной фокус исследований KDIGO нацелен на хроническую болезнь почек (ХБП) — естественный и неизбежный исход практически всех нефропатий независимо от их этиологической причины, при которых функция почек неуклонно снижается. Это обусловлено высокой распространенностью

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ХБП во всем мире, которая приобретает характер неинфекционной эпидемии и достигает 13,4% (11,7—15,1%) [2], что сопоставимо с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет (СД). Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют у 40–50% пациентов с СД [3], что связано с комбинацией взаимосвязанных нарушений: метаболических, гемодинамических, а также развитием процессов воспаления и фиброза [4]. В настоящее время СД является основной причиной ХБП во всем мире [5]. Течение СД на фоне непрерывно угасающей функциональной способности нефронов представляет собой дополнительный отягощающий фактор, который в сочетании с системными осложнениями ХБП, такими как артериальная гипертензия и связанные с ней сердечно-сосудистые заболевания, анемия и минерально-костные нарушения (МКН), негативно влияют на качество и продолжительность жизни таких пациентов. В 2017 г. KDIGO определил МКН при ХБП как системную патологию костного и минерального гомеостаза, сопровождающуюся либо отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ): дефектами обмена кости, ее минерализацией, объемом, линейным ростом или ее прочностью; сосудистой или тканевой кальцификацией либо сочетанием этих факторов [6]. При этом центральным патогенетическим звеном развития ВГПТ у пациентов с ХБП является снижение концентрации активной формы витамина D [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели кальций-фосфорного обмена у лиц с ВГПТ на фоне ХБП, СД и без него для оптимизации подходов к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе нефрологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени

Время проведения. С 01.01.2018 по 31.12.2022 гг., включая период реперофилирования отделения в моноинфекционный госпиталь по оказанию помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (с 03.2020 по 05.2022 гг.).

Исследуемые популяции

Критерии включения: возраст старше 18 лет, ХБП СЗ–С5 и ВГПТ на момент поступления в стационар, отсутствие приема витамина D по данным истории болезни. Диагноз ХБП выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2021 г. [8]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [9]. ХБП 3 стадии соответствовала СКФ от 59 до 30 мл/мин, 4 стадии — 29–15 мл/мин, 5 стадии — <15 мл/мин и/или пациенты, находящиеся на программном гемодиализе. Классификация альбуминурии: A1 <10–29 мг/сут., A2 — 30–299 мг/сут., A3 — 300–1999 мг/сут. (соответствует суточной протеинурии $\geq 0,5$ г.), A4 ≥ 2000 мг/сут. (соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г.). Диагноз ВГПТ вы-

ставлен на основании утвержденных клинических рекомендаций по хронической болезни почек 2023 г. [10].

Критерии исключения: возраст до 18 лет, ХБП С1–С2, первичный и третичный гиперпаратиреоз.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции на I этапе.

С целью поиска наиболее частой этиологической причины ХБП отобраны истории болезни пациентов с диагнозами ХБП СЗ–С5 и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) в анамнезе.

Дизайн исследования I этапа.

Одноцентровое, ретроспективное, наблюдательное, одномоментное, сплошное, одновыборочное, неконтролируемое исследование.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции для II этапа.

С целью сравнения степени выраженности лабораторных изменений ВГПТ отобранные лица были распределены на 3 группы: 1 группа — пациенты без патологии углеводного обмена в анамнезе, 2 группа — имеющие подтвержденный диагноз сахарного диабета 1 типа (СД1) и 3 группа — пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Дизайн исследования II этапа.

Одноцентровое, ретроспективное, наблюдательное, одномоментное, двухвыборочное, неконтролируемое исследование.

Уровень 25(ОН)D установлен согласно классификации, принятой Российской ассоциацией эндокринологов [11].

Методы

Сбор данных историй болезни осуществлялся согласно единому протоколу (сбор жалоб, анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, анамнеза жизни, данных физикального обследования с измерением роста, веса и расчетом ИМТ). Лабораторные исследования проводили по стандартным методикам в центральной лаборатории ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени на биохимическом анализаторе (Roshe HITACHI cobas 6000). Из лабораторных методов исследовался уровень общего кальция (референсные значения: 2,25–2,75 ммоль/л), общего белка (65–85 г/л), альбумина (35–53 г/л), ПТГ (15–65 пг/мл), ионизированного кальция (1,16–1,32 ммоль/л), фосфора (0,8–1,45 ммоль/л), 25(ОН)D (75–250 нмоль/л), креатинина (44–80 мкмоль/л для женщин, 74–110 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (ЩФ) (44–147 Ед/л).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, версия: 14.0.4760.1000 (64-разрядная). Оценку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Среднее значение обозначалось с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения двух независимых групп использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Статистически значимым считался критерий при $p < 0,05$.

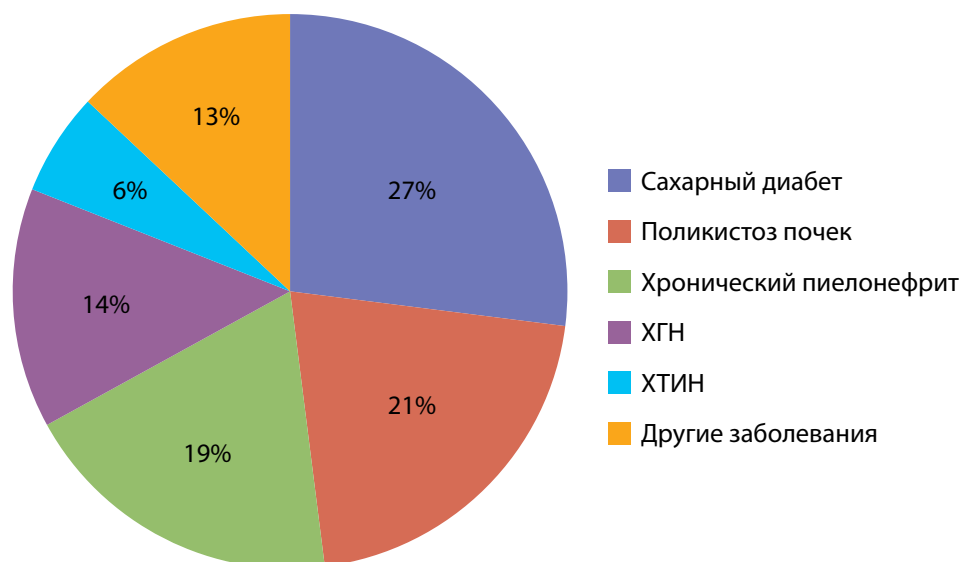


Рисунок 1. Структура причин ХБП у пациентов с ВГПТ

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России от 21.11.2023 г. №117.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Тюменской области маршрутизация пациентов с ХБП осуществляется в единый областной нефрологический центр, основанный на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени (приказ Департамента здравоохранения Тюменской области №20/15 от 16 августа 2018 г.). Для определения наиболее частой этиологической причины ХБП были отобраны истории болезни пациентов (n=416) с установленным диагнозом ХБП С3–С5 и ВГПТ. По результатам I этапа исследования установлено, что СД занимает первое место среди всех причин ХБП в сочетании с ВГПТ (27%), опережая нозологические причины поражения почек и другие патологические состояния (рис. 1).

Для II этапа все пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа — пациенты без СД в анамнезе (73%), 2 группа — имеющие подтвержденный диагноз СД1 (4%)

и 3 группа — пациенты с СД2 (23%). Группа пациентов без СД представлена женщинами в 52% (n=159), мужчинами в 48% (n=145), средний возраст составил $55,7 \pm 14,1$ года. Среди пациентов с СД1 также преобладали женщины — 71% (n=12), как и при СД2 (64%, n= 61). Средний возраст пациентов с СД1 составил $36,4 \pm 11,3$ года, СД2 — $63,6 \pm 8,5$ года. Длительность СД1 в среднем составила $22,5 \pm 9,1$ года, с СД2 — $12,8 \pm 7,1$ года. На момент поступления ДН была установлена у 72% (n=81) пациентов, из которых с СД1 — 20% (n=16) и СД2 — 80% (n=65). При этом среди всех пациентов с СД1 (n=17) частота встречаемости ДН составила 94% (n=16), в то время как у пациентов с СД2 (n=95) — 62% (n=65). Чаше ДН выявлялась на 2-й и 3-й стадиях (46,2% и 28,9% соответственно). Среди сопутствующей патологии у пациентов с СД2 наиболее часто регистрировалась ИБС в сравнении с пациентами с СД1 и без углеводных нарушений (47, 6 и 21% соответственно) (табл. 1).

По результатам II этапа при сравнении степени выраженности лабораторных изменений ВГПТ среди пациентов с углеводными нарушениями и без них выявлено, что исследуемые группы были статистически сопоставимы, за исключением уровня сывороточного креатинина,

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	без СД (1 группа)	с СД1 (2 группа)	с СД2 (3 группа)
Количество исследуемых, n	304	17	95
Пол %, n	М 48%, n=145 Ж 52%, n=159	М 29%, n=5 Ж 71%, n=12	М 36%, n=34 Ж 64%, n= 61
Возраст, лет $M \pm SD$	$55,7 \pm 14,1$ года	$36,4 \pm 11,3$ года	$63,6 \pm 8,5$ года
Длительность заболевания СД $M \pm SD$	-	$22,5 \pm 9,1$ года	$12,8 \pm 7,1$ года
Диабетическая нефропатия %, n	-	20%, n=16	80%, n=65
Сопутствующая патология %, n	АГ 90% (n=257); ИБС 21% (n=64)	АГ 100% (n=17); ИБС 6% (n=1)	АГ 97% (n=92); ИБС 47% (n=45)

ПТГ и 25(ОН)D (табл. 2). Уровень 25(ОН)D у пациентов с СД варьировал от 8,3 до 77 нмоль/л, без СД — от 9,04 до 152 нмоль/л. Средний уровень 25(ОН)D у пациентов без СД (41,7±26,1 нмоль/л) достоверно выше, чем у пациентов с СД1 (20,3±14,9 нмоль/л) и СД2 (27,6±19,2 нмоль/л) ($p=0,005$ и $p=0,003$ соответственно). Дефицит и недостаточность 25(ОН)D чаще регистрировались у пациентов с СД в сравнении с пациентами без углеводных наруше-

ний (89 и 10% против 69 и 19% соответственно), при этом оптимальный уровень чаще встречался у пациентов без СД (12 и 1% соответственно) (рис. 2). Более выраженный дефицит 25(ОН)D у пациентов с ХБП и СД, вероятнее всего, обусловлен не только причинами, связанными с алиментарным дефицитом витамина D в питании и недостаточным пребыванием на солнце, но и особенностями его метаболизма у данной категории пациентов.

Таблица 2. Сравнительный анализ лабораторных показателей кальций-фосфорного обмена исследуемых групп

Показатель	без СД (1 группа)	с СД1 (2 группа)	с СД2 (3 группа)	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
Общий кальций, ммоль/л M±SD						
(n=304) — 1 группа	2,1±0,2	2,1±0,2	2,2±0,3	0,07	0,4	0,3
(n=17) — 2 группа						
(n=93) — 3 группа						
Общий белок, г/л M±SD						
(n=301) — 1 группа	66,9±9,2	60,8±7,3	66,7±7,5	0,054	0,9	0,076
(n=17) — 2 группа						
(n=92) — 3 группа						
Альбумин, г/л M±SD						
(n=124) — 1 группа	41±8,7	39,3±7,3	39±9,3	0,7	0,2	0,9
(n=4) — 2 группа						
(n=31) — 3 группа						
ПТГ, пг/мл M±SD						
(n=276) — 1 группа	378,4±389,3	221,8±125,2	248,9±214,4	0,002*	0,0001*	0,6
(n=16) — 2 группа						
(n=82) — 3 группа						
Кальций ионизированный, ммоль/л M±SD						
(n=234) — 1 группа	1,1±0,1	1,09±0,1	1,08±0,1	0,6	0,2	0,7
(n=16) — 2 группа						
(n=72) — 3 группа						
Фосфор, ммоль/л M±SD						
(n=234) — 1 группа	1,7±0,6	1,8±0,6	1,7±0,6	0,6	0,1	0,6
(n=13) — 2 группа						
(n=71) — 3 группа						
25(ОН)D, нмоль/л M±SD						
(n=97) — 1 группа	41,7±26,1	20,3±14,9	27,6±19,2	0,005*	0,003*	0,5
(n=4) — 2 группа						
(n=27) — 3 группа						
Креатинин, мкмоль/л M ± SD						
(n=304) — 1 группа	440,2±266,3	518,9±306,8	427,4±254,6	0,8	0,0008*	0,3
(n=17) — 2 группа						
(n=95) — 3 группа						
ЩФ, Ед/л M±SD						
(n=217) — 1 группа	153,3±120,5	189,7±251,7	167,9±116,1	0,6	0,4	0,8
(n=15) — 2 группа						
(n=64) — 3 группа						

* $p<0,05$ — статистически значимо.

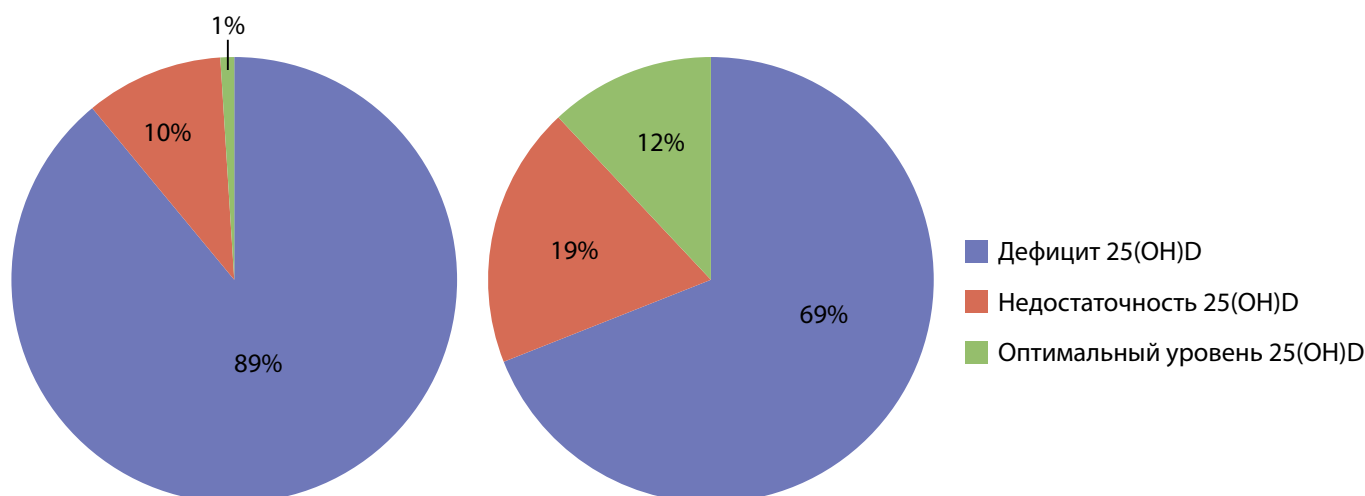


Рисунок 2. Уровень 25(OH)D у пациентов с СД (слева) и без углеводных нарушений (справа)

ОБСУЖДЕНИЕ

По последним прогнозам экспертов, к 2040 г. ХБП станет пятой по значимости причиной смерти среди населения [12], а заболеваемость СД в аналогичном году возрастет до 642 миллионов человек во всем мире [13]. Дуэт ХБП и СД представляет собой глобальные вызовы здравоохранению XXI века, поскольку характеризуется неуклонно нарастающей распространенностью в популяции, инвалидизирующими осложнениями и высокими показателями смертности. Диабетическая болезнь почек (ДБП) является основной причиной терминальной стадии заболевания почек во всем мире, развивающейся как итог взаимоотношающей комбинации ВГПТ, ХБП и СД, в патогенезе которых важная роль отводится дефициту витамина D. В настоящем обсуждении рассмотрен вопрос влияния витамина D на развитие и течение ХБП у пациентов с СД, а также проанализирована возможность применения добавок витамина D в качестве дополнительного элемента терапии.

В 2010 г. Tervaert с соавт. сообщили о новой классификации поражений почек, включающей поражение канальцев, интерстиция и/или сосудов [14]. Такая классификация была необходима, поскольку у значительного процента больных с СД при нарушении почечной фильтрации не наблюдается повышенная экскреция белка с мочой. Кроме того, у многих пациентов с СД1 наблюдается протеинурия без сопутствующих изменений СКФ. Интересно, что классические стадии нефропатии могут не встречаться у пациентов с СД2, поскольку в таком случае вклад в почечное повреждение вносят и ряд других факторов, что практически не позволяет дифференцировать классическую ДН, основанную на определении экскреции белка. Поскольку исследования осложнений СД, в частности нефропатии, зачастую носят наблюдательный характер и не содержат данных биопсии ДН, в англоязычной литературе термин ДН реклассифицировали в понятие ДБП. Установлено, что пациенты с любым типом СД и низким уровнем витамина D в сыворотке крови подвергаются повышенному риску развития ДБП с последующим прогрессирующим ухудшением почечной функции [15–19]. Так, в ретроспективном, наблюдательном исследовании с участием

240 пациентов с ХБП и 60 пациентов без нее изучалась связь уровней 25(OH)D с функцией почек на различных стадиях ХБП. Пациенты были сгруппированы в зависимости от стадии ХБП. По результатам уровни 25(OH)D в сыворотке были значительно ниже у пациентов с ХБП, чем у пациентов без ХБП ($p < 0,05$) и положительно коррелировали со стадией ХБП (ХБП 5: $7,74 \pm 2,90$, ХБП 4: $8,44 \pm 2,53$, ХБП 3: $10,31 \pm 3,36$), по сравнению с контрольной группой: $29,43 \pm 10,15$ нг/мл [20]. В другом поперечном исследовании с участием 300 пациентов с СД показано, что наличие ХБП достоверно связано с дефицитом витамина D ($p = 0,043$), при этом пациенты с ХБП в 1,7 раза чаще имели дефицит витамина D, чем пациенты без нее [21], что также нашло отражение и в проведенном исследовании. Ray S. с соавт. в своем перекрестном исследовании оценивали уровни витамина D у 72 пациентов с СД и впервые диагностированной ХБП 4 и 5 стадий. Уровень витамина D у больных ХБП 4-й стадии составил $19,15$ (IQR $13,6–23,4$) нг/мл, у больных с ХБП 5-й стадии — $10,95$ (IQR $9,3–16,4$) нг/мл ($p = 0,006$). Также наблюдалась значительная отрицательная корреляция между уровнями альбумин-креатининового соотношения и 25(OH)D ($p = 0,002$) [17]. Недавний систематический обзор и метаанализ оценили влияние применения витамина D на 1464 пациента с ДБП. Кальцитриол, альфакальцидол и витамин D3 не только уменьшали экскрецию белка с мочой, но и снижали уровни ключевых маркеров воспаления, включая высокочувствительный С-реактивный белок, TNF- α и IL-6, при этом не влияли на сывороточный креатинин, рСКФ или гликемический контроль [22]. Тем не менее рекомендации KDIGO, обновленные в 2017 г., декларируют корректировать дефицит и недостаточность витамина D при ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м с помощью лечебных стратегий, предоставляемых населению в целом, вне зависимости от наличия или отсутствия СД. Согласно тем же рекомендациям, при приеме добавок витамина D у пациентов на преддиализном этапе следует использовать нативные формы и резервировать лечение активными формами и его аналогами для более тяжелого или прогрессирующего течения ВГПТ [6]. Применения нативного витамина D вызывают растущий интерес в литературе, поскольку имеются доказательства активности

Таблица 3. Результаты РКИ по добавкам колекальциферола у лиц на преддиализной стадии ХБП (адаптировано из [25])

Автор, год	Участники, стадия ХБП	Вид нативного витамина D, доза и сравнение	Продолжительность исследования	25(ОН)D нг/мл, [до/после]	Дополнительные примечания
Wetmore et al., 2016	44, ХБП С3–С5	А: Холекальциферол 50 000 МЕ/нед. (1250 мкг или 7142 МЕ/день) Б: Эргокальциферол 50 000 МЕ/нед. (1250 мкг или 7142 МЕ/день)	12 недель	А: 45,0 [20,9–65,9] Б: 30,7 [20,5–51,2]	↔ 1,25(ОН) 2D в обеих группах
Kendrick et al., 2017	128, ХБП С36–С4	А: Холекальциферол 2000 МЕ/день Б: Кальцитриол 0,5 мкг/сутки	24 недель	А: 11,8 [23,0–34,8] Б: 0,5 [21,7–21,2]	-
Kumar et al., 2017	120, ХБП С3–С4	А: Холекальциферол 300 000 МЕ исходно и через 8 недель Б: Плацебо	16 недель	А: 24,91 [13,40–38,31] Б: 1,51 [13,21–14,72]	↑1,25(ОН) 2 D ↑эндотелиальная функция ↓риск сердечно-сосудистых осложнений

фермента 1-α-гидроксилазы во внепочечных клетках, что дает возможность периферического превращения 25(ОН)D в кальцитриол [23]. В таблице 3 суммированы рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), которые оценивали применения колекальциферола по биохимическим и клинически значимым конечным точкам [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является ведущей причиной ХБП. Дефицит витамина D часто встречается при ХБП и играет важную роль в патогенезе ВГПТ у пациентов с СД. В настоящее время многочисленные исследования утверждают, что витамин D является возможным ренопротектором, однако до сих пор остается открытым вопрос оптимальной дозировки и формы витамина D, которая позволит эффективно

уменьшить риск развития и/или замедлить прогрессирование поражения почек у пациентов с СД.

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. — написание основного текста рукописи; Сячина С.Н. — обработка полученных данных; Суплотова Л.А. — редактирование основного текста рукописи. 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. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2019/07/KDIGO_2018-Annual-Report.pdf?.](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2019/07/KDIGO_2018-Annual-Report.pdf?) Электронный ресурс (дата обращения 03.10.2023)

2. Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. — 2021. — Т. 1. — №2. — С. 41–49. [Rumyantseva E.I. Chronic kidney disease as a global public health problem: dynamics of morbidity and mortality. *Problemy standartizacii v zdavoohranenii* = Health care Standardization Problems. 2021 (1-2):41–49. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного

диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>

4. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving residual risk of renal and cardiovascular outcomes in dkd: review of pathophysiology, mechanisms and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(3):365–376. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>

5. George C, Echouffo-Tcheugui JB, Jaar BG, et al. The need for screening, early diagnosis, and prediction of chronic kidney disease in people with diabetes in low-and-middle income countries-a review of the current literature. *BMC Med*. 2022;20(1):247. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02438-6>

6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
7. Егшатын Л.В., Мокришева Н.Г. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек 3–4 стадии у пациента с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 128–134. [Egshatyan LV, Mokrisheva NG. Secondary hyperparathyroidism in patient with type 2 diabetes and stages 3–4 chronic kidney disease. *Diabetes mellitus.* 2018;21(2):128–134. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9458>
8. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/12/Russian-Translation-KDIGO-2021-Glomerular-Diseases-Guideline.pdf>. Электронный ресурс (дата обращения 03.10.2023)
9. <https://euat.ru/education/calculator-egfr>. Электронный ресурс (дата обращения 03.10.2023)
10. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. и др. // Клинические рекомендации ассоциации нефрологов. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2023 г.: 233С. [Bobkova IN, Vatazin AV, Vetchinnikova ON, i dr. // *Klinicheskie rekomendacii associacii nefrologov. Hronicheskaya bolezni' pochek (HBP).* 2023 g.: 233S. (In Russ.)]
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е. и другие // Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дефициту витамина D. — 2021 г.: 61 С. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, i dr. *Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po deficitu vitamina D.* 2021: 61 S. (In Russ.)]
12. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet.* 2018;392:2052–2090. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
14. Tervaert Thijs W Cohen, Mooyaart Antien L, Amann Kerstin, et al. On behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(4):556–563. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
15. Liu Q, Sun J, Xu T, Bian G, Yang F. Associations of serum amyloid A and 25-hydroxyvitamin D with diabetic nephropathy: A cross-sectional study. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(3). doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24283>
16. Zhou T, Shen L, Li Z, et al. Severe 25-Hydroxyvitamin D Deficiency May Predict Poor Renal Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871571>
17. Ray S, Beatrice AM, Ghosh A, et al. Profile of chronic kidney disease related-mineral bone disorders in newly diagnosed advanced predialysis diabetic kidney disease patients: A hospital based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11:S931–S937. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.019>
18. Duan S, Lu F, Wu B, et al. Association of Serum 25 (OH) Vitamin D With Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol.* 2022;13:929598. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.929598>
19. Xu F, Lu H, Lai T, et al. Chen Y. Association between Vitamin D Status and Mortality among Adults with Diabetic Kidney Disease. *J. Diabetes Res.* 2022;2022:9632355. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9632355>
20. Xiao X, Wang Y, Hou Y, et al. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy. *J. Int. Med. Res.* 2016;44:673–684. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060515593765>
21. Jamal Shahwan M, Hassan NAG, Shaheen RA. Assessment of kidney function and associated risk factors among type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13:2661–2665. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.025>
22. Wang Y, Yang S, Zhou Q, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients with Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44:72–87. doi: <https://doi.org/10.1159/000498838>
23. Friedl C, Zitt E. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 10 (2017), pp. 109–122. doi: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S97637>
24. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(1):18–28. English, Spanish. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.004>

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

Сячина Софья Николаевна, терапевт [Sof'ya N. Syachina, MD]; адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; e-mail: sonya.ya_3005@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.12.2024. Одобрена к публикации: 27.02.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Авдеева В.А., Сячина С.Н., Суплотова Л.А. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом: роль дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* — 2023. — Т. 27. — №1. — С. 35–41. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13152>

TO CITE THIS ARTICLE:

Avdeeva VA, Syachina SN, Suplotova LA. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: the role of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;27(1):35–41. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13152>

МИКРОАРХИТЕКТНИКА КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ



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

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

ОБОСНОВАНИЕ. Микроархитектуру трабекулярной костной ткани в настоящее время можно оценить с помощью специальной программы для рентгенденситометров по определению трабекулярного костного индекса (ТКИ).

ЦЕЛЬ. Оценить микроархитектуру костной ткани и риск переломов у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одномоментном исследовании приняли участие 95 женщин в постменопаузе с РА (средний возраст $62,3 \pm 8,1$ года). Проведено анкетирование с помощью специально разработанного опросника, лабораторное обследование, рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4), проксимального отдела бедра с определением ТКИ. Оценен риск основных остеопоротических переломов (ООП) с помощью калькулятора FRAX без или со стандартизацией по ТКИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 41 (43,2%) пациентки выявлен остеопороз (ОП) хотя бы в одной области измерения, при этом в L1–L4 — у 26,3%, в шейке бедра (ШБ) — у 22,1% и в проксимальном отделе бедра в целом — у 11,6%. Среди обследованных женщин 35,8% имели нормальную, 25,3% — частично деградированную и 38,9% — деградированную микроархитектуру по ТКИ. У пациентов с переломами в анамнезе низкий ТКИ выявлялся значимо чаще по сравнению с больными без переломов ($p < 0,05$). ТКИ негативно коррелировал с возрастом ($r = -0,30$, $p = 0,003$), длительностью постменопаузы ($r = -0,26$, $p = 0,014$), кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК) ($r = -0,34$, $p = 0,045$) и позитивно — с МПК L1–L4 ($r = 0,43$, $p < 0,001$), МПК ШБ ($r = 0,21$, $p = 0,038$) и общим показателем бедра (ОПБ) ($r = 0,23$, $p = 0,02$). Нормальные показатели МПК в L1–L4 и при этом деградированную микроархитектуру костной ткани по ТКИ имели 9,5% лиц с РА. Высокий риск переломов по FRAX выявлен у 47 (49,5%) женщин, а введение в алгоритм значения ТКИ увеличило число таких пациентов до 52 (54,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У 43,2% женщин в постменопаузе с РА диагностирован ОП, у 38,9% выявлена деградированная микроархитектура костной ткани по ТКИ. Установлены негативные ассоциации между ТКИ и возрастом, длительностью постменопаузы, кумулятивной дозой ГК, а позитивные — с показателями МПК во всех отделах скелета. Введение показателя ТКИ при расчете риска ООП по FRAX позволило перераспределить пациентов в группах риска, в результате чего высокий риск имели 54,7% больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит; остеопороз; трабекулярный костный индекс; микроархитектура кости; минеральная плотность кости; глюкокортикоиды; ревматические заболевания.

BONE MICROARCHITECTURE AND FRACTURE RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS

© Maria V. Kozyreva*, Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin, Oksana A. Nikitinskaya, Natalia V. Toroptsova

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

BACKGROUND: Microarchitecture of trabecular bone tissue can currently be evaluated using a special program for dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to determine the trabecular bone score (TBS).

AIM: to assess bone microarchitecture and fracture risk in patients with rheumatoid arthritis (RA).

MATERIALS AND METHODS: a cross-sectional study included 95 postmenopausal women with confirmed diagnosis of RA (mean age 62.3 ± 8.1 years). The survey was conducted using a specially designed questionnaire, laboratory examination, DXA of the lumbar spine (L1–L4) with the determined of TBS and proximal femur. The risk of major osteoporotic fractures (MOF) was assessed using FRAX calculator without or with TBS standardization.

RESULTS: 41 (43.2%) patients had osteoporosis (OP) in at least one measurement area, while in L1–L4 — 26.3%, in the femoral neck (FN) — 22.1% and in total hip (TH) — 11.6% persons. 35.8% women had normal, 25.3% — partially degraded and 38.9% — degraded microarchitecture according to TBS. In patients with a history of fractures, low TBS was detected significantly more often than in people without fractures ($p < 0.05$). TBS was negatively correlated with age with age ($r = -0.30$, $p = 0.003$), duration of postmenopause ($r = -0.26$, $p = 0.014$), cumulative dose of glucocorticoids (GCs) ($r = -0.34$, $p = 0.045$) and positively correlated with BMD L1–L4 ($r = 0.43$, $p < 0.001$), BMD of the FN ($r = 0.21$, $p = 0.038$) and BMD TH ($r = 0.23$, $p = 0.02$). Normal BMD values in L1–L4 and at the same time degraded microarchitecture according to TBS were in 9.5% RA persons. A high risk of fractures according to FRAX was detected in 47 (49.5%) women, and FRAX adjusted for TBS increased the number of such patients to 52 (54.7%).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION: OP was diagnosed in 43.2% of postmenopausal women with confirmed RA, and 38.9% had degraded bone microarchitecture by TBS. Negative associations were found between TBS and age, duration of postmenopause, cumulative dose of GCs, and positive associations with BMD in all parts of the skeleton. Including TBS values into the FRAX calculator made it possible to redistribute patients into risk groups, as a result of which 54.7% of patients had a high risk of MOF.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; osteoporosis; trabecular bone score; bone microarchitecture; bone mineral density; glucocorticoids; rheumatic diseases.

ОБОСНОВАНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенностью, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1].

Поражение костей является основным внесуставным осложнением РА, при этом пациенты с РА имеют больший риск остеопороза (ОП) и переломов, чем население в целом [2]. Наиболее важным фактором, участвующим в патогенезе ОП, является воспаление, обусловленное действием провоспалительных цитокинов. Другими хорошо известными факторами риска являются прием глюкокортикоидов (ГК), постменопауза, низкий индекс массы тела (ИМТ) и снижение физической активности [2, 3].

Низкая минеральная плотность кости (МПК) также является фактором риска развития переломов. Распространенность ОП при РА составляет 20–30% в позвоночнике и 7–26% в проксимальном отделе бедренной кости [4–8]. Однако существует несоответствие между низкой МПК и риском переломов, и у пациентов с Т-критерием, который не находится в диапазоне ОП, также происходят переломы, что связано не только с плотностью кости, но и с ее качеством.

В настоящее время для оценки качества кости был предложен метод определения трабекулярного костного индекса (ТКИ), который измеряет отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника, определяя количественный показатель, характеризующий микроархитектуру трабекулярной кости [9–11]. Метаанализ данных 14 проспективных популяционных международных когорт, в зависимости от степени нарушения микроархитектоники кости, позволил разработать градацию ТКИ, которая используется в настоящее время при проведении исследований [12]. Высокий показатель ТКИ отражает более прочную и устойчивую к переломам микроархитектуру кости, а низкое его значение характеризует слабую и склонную к переломам [13]. Совместное исследование МПК и определение ТКИ может дать более полную картину о состоянии костной ткани.

В последние годы изучается возможность использования ТКИ при вторичном ОП и, в частности, при ревматических заболеваниях [14]. В немногочисленных работах по изучению ТКИ у больных с РА рассматривались вопросы связи его с активностью заболевания, приемом ГК и переломами позвонков, однако результаты исследований достаточно противоречивы [15–17]. В доступной литературе имеются единичные исследования по изучению преимуществ оценки введения ТКИ в алгоритм FRAX у пациентов с ревматическими заболеваниями [18, 19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить микроархитектонику костной ткани и риск переломов у пациентов с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

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

Время исследования. Сентябрь 2022 — март 2023 гг.

Исследуемые популяции

Популяция: женщины в постменопаузе с РА.

Критерии включения: возраст от 40 до 75 лет, диагноз РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology, 2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения: наличие перекрестных синдромов, сопутствующие соматические заболевания с потенциально отрицательным влиянием на костную ткань, когнитивные и психические нарушения.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

Методы

Все пациенты опрошены по специально разработанному анкетам, включавшим клинико-демографические данные, анамнез заболевания (длительность РА, проводимая терапия, прием ГК более трех месяцев и на момент исследования, его длительность), наличие патологических переломов в возрасте старше 40 лет или на фоне РА.

Проводилось лабораторное обследование: клинический (СОЭ) и иммунологический (ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП), С-реактивный белок (СРБ) анализы крови.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и шейки бедра (ШБ) делалась на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США). На основании измерения МПК L1–L4 рассчитывался ТКИ с помощью программного обеспечения «TBS Insight», версия 3.0. Ранжировали микроархитектуру костной ткани по ТКИ: деградированная — $\text{ТКИ} \leq 1,23$, частично деградированная — $\text{ТКИ} > 1,23 - < 1,31$, нормальная микроархитектура — $\text{ТКИ} \geq 1,31$.

Риск 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов (ООП) был определен с помощью онлайн-калькулятора FRAX <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs> (версия для России). Риск

переломов оценивался как без введения данных МПК ШБ (МПК_{ШБ} -), так и с внесением данных МПК ШБ и стандартизации по ТКИ (МПК_{ШБ} +ТКИ).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные проверены на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка и представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm CO$) или медианы и межквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины ($n, \%$). Сравнение независимых групп по количественным признакам проводили, используя критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса, по частотным — критерий χ^2 . Проведен корреляционный анализ по методу Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми 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

Клинико-демографическая характеристика 95 женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

ИМТ был нормальным у 41,1% человека, недостаточная масса тела выявлена у 2,1%, а избыточная масса и ожирение — у 56,8% пациенток.

Серопозитивными по РФ была 81 (85,3%) женщина. АЦЦП определялись у 88 человек, при этом позитивными были 72 (81,8%) пациента.

Медиана СРБ составила 5,2 [1,3; 12,0] мг/л, а медиана СОЭ — 23,0 [13,0; 16,4] мм/ч. Активность заболевания оценивалась с использованием индекса DAS 28 по СОЭ, медиана которого составила 5,1 [3,7; 6,0] балла. У 34 (35,8%) женщин была высокая активность заболевания по DAS 28, у 55 (57,9%) — умеренная, а у 6 (6,3%) человек — низкая.

Патологические переломы позвонков имели 6 (6,3%), периферических костей — 22 (23,1%), а и той и другой локализации — 5 (5,3%) человек.

Проведенное денситометрическое обследование показало, что медиана МПК в L1–L4 составила 0,977 [0,874; 1,153] г/см², в ШБ — 0,765 [0,682; 0,908] г/см², в общем показателе бедра (ОПБ) — 0,826 [0,737; 0,976] г/см², при этом у 75 (78,9%) женщин выявлена сниженная МПК, в том числе ОП — у 41 (43,1%) и остеопения — у 34 (35,8%) пациенток. ОП встречался у 26,3% пациентов в L1–L4, у 22,1% — в ШБ и у 11,6% — ОПБ ($p=0,03$). Значимо чаще ОП выявлялся в позвоночнике по сравнению с областью проксимального отдела бедра в целом ($p=0,015$).

Медиана значения ТКИ составила 1,263 [1,175; 1,369]. Определение ТКИ показало, что нормальная микроархитектоника костной ткани встречалась у 34 (35,8%), частично деградированная — у 24 (25,3%), а деградированная — у 37 (38,9%) женщин с РА.

У пациентов с деградированной микроархитектоникой кости ОП наиболее часто обнаруживался в L1–L4 при сравнении с лицами, имевшими частично деградированную костную ткань или нормальный показатель ТКИ (48,6, 25 и 2,9% соответственно, $p < 0,01$). Выявлен низкий ТКИ у 9 (9,5%) лиц с нормальной МПК в L1–L4, а нормальное значение ТКИ и низкая МПК — лишь у 1 (1,1%) женщины. Среди 9 человек с нормальной МПК и низким ТКИ три пациента имели переломы: один человек — перелом позвонка, второй — периферический перелом, а у третьей женщины в анамнезе был как перелом позвонка, так и периферической кости.

Сравнение групп с частично деградированной микроархитектоникой и нормальной костной тканью показало, что ОП диагностировался чаще в первой группе, чем в группе с нормальным строением трабекулярной кости по ТКИ ($p < 0,05$).

Значимо чаще ОП встречался в ШБ у пациентов с низким ТКИ по сравнению с лицами с частично деградированной или нормальной костной тканью по ТКИ (я и 11,8% соответственно, $p < 0,05$). ОП выявлялся с одинаковой частотой в проксимальном отделе бедра в целом в группах с различным значением ТКИ.

Значимо чаще деградированная микроархитектоника по ТКИ определялась у больных 60 лет и старше по сравнению с более молодыми женщинами (51,7 и 17,1% соответственно, $p=0,001$), при этом продолжительность РА в зависимости от возраста пациентов не различалась и составляла в среднем 9,0 [3,0; 17,0] и 9,5 [2,0; 7,0] лет соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА, включенных в исследование

Параметр	n= 95
Возраст, лет	62,3±8,1
ИМТ, кг/м ²	26,3±5,0
Курение, n (%)	12 (12,6)
Длительность постменопаузы, лет	13,0 [5,0; 18,0]
Длительность заболевания, лет	9,0 [3,0; 16,0]
Прием ГК, n (%)	55 (57,9)
Длительность приема ГК, лет	3,0 [1,8; 8,0]
Кумулятивная доза ГК, г	6,9 [3,7; 16,4]
Количество пациентов с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, n (%)	33 (34,7)

Примечание. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm CO$) или медианы, 25-го и 75-го перцентилей ($Me [Q25; Q75]$).

При сравнении клинико-лабораторных показателей, в зависимости от наличия у пациентов с РА низкого или нормального показателя ТКИ, было выявлено, что женщины с низким ТКИ были значимо старше, у них был более продолжительным период постменопаузы, а кумулятивная доза ГК — значимо выше по сравнению с пациентами с нормальным значением ТКИ. Не выявлено различий по другим анализируемым параметрам (табл. 2).

Установлены значимые обратные ассоциации ТКИ с возрастом ($r=-0,30$, $p=0,003$), длительностью постменопаузы ($r=-0,26$, $p=0,014$), кумулятивной дозой ГК ($r=-0,34$, $p=0,045$) и прямые корреляционные связи с МПК во всех отделах измерения: L1–L4 ($r=0,43$, $p<0,001$), ШБ ($r=0,21$, $p=0,038$), ОПБ ($r=0,23$, $p=0,02$).

Расчет 10-летней вероятности ООП с использованием алгоритма FRAX показал, что без учета МПК_{ШБ} высокий риск встречался у 49,5% лиц с РА. При введении значений МПК_{ШБ} и ТКИ было выявлено, что из 48 человек, имевших низкий риск переломов по FRAX МПК_{ШБ}-, допол-

нительно у 9 человек определен высокий риск. В то же время из 47 человек с высоким риском при добавлении значений МПК_{ШБ}+ТКИ показатели FRAX у 7 человек стали соответствовать низкому риску. Таким образом, на основании введения в алгоритм FRAX значений МПК_{ШБ}+ТКИ позволило перераспределить пациентов в группах риска, в результате чего высокий риск имели 54,7% больных (табл. 3).

Анализ МПК у больных с высоким риском переломов по FRAX с поправкой на ТКИ выявил, что у 20 (38,5%) из них при денситометрии не было снижения МПК менее $-2,5$ СО ни в одной области измерения.

Значения ТКИ не различались в среднем у женщин с патологическими переломами в анамнезе и без них (1,230 [1,157; 1,373] и 1,270 [1,184; 1,369] соответственно, $p>0,05$). Также не получено достоверных различий в значении ТКИ в зависимости от локализации перелома. В то же время низкий индекс значимо чаще выявлялся у лиц с переломами в анамнезе по сравнению с пациентами без таковых ($p<0,05$) (табл. 4).

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели в зависимости от значений ТКИ у женщин с РА

Параметр	ТКИ $\leq 1,23$ (n=37)	ТКИ $\geq 1,31$ (n=34)	p
Возраст, лет	65,7 $\pm$ 7,1	60,8 $\pm$ 7,5	p=0,002
ИМТ, кг/м ²	25,7 $\pm$ 5,7	27,1 $\pm$ 4,9	p>0,05
Длительность постменопаузы, лет	16,0 [12,0; 22,0]	9,5 [4,5; 16,5]	p=0,01
Длительность заболевания, лет	9,5 [3,0; 21,0]	9,5 [6,0; 20,0]	p>0,05
Длительность приема ГК, лет	5,0 [2,0; 10,5]	3,3 [1,5; 8,0]	p>0,05
Кумулятивная доза ГК, г	17,5 [6,1; 29,2]	6,8 [3,8; 13,4]	p<0,05
РФ, МЕ/мл	57,2 [13,45; 291,0]	54,3 [18,7; 199,0]	p>0,05
АЦЦП, Ед/мл	146,2 [6,95; 297,1]	53,5 [7,9; 207,9]	p>0,05
СРБ, мг/л	6,35 [1,3; 11,2]	2,5 [1,1; 10,1]	p>0,05
СОЭ, мм/ч	26,5 [14,0; 37,5]	19,0 [10,5; 39,5]	p>0,05
DAS28	4,84 [4,5; 5,8]	4,6 [3,9; 5,5]	p>0,05

Примечание. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M\pm CO$) или медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [Q25; Q75]).

Таблица 3. Распределение женщин с РА в группы низкого или высокого риска ООП в зависимости от способа подсчета FRAX

	FRAX МПК _{ШБ} -	FRAX МПК _{ШБ} +ТКИ
10-летняя вероятность ООП	18,0 [12,0; 26,0]	18,0 [13,0; 30,0]
Низкий риск, n (%)	48 (50,5)	43 (45,3)
Высокий риск, n (%)	47 (49,5)	52 (54,7)

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [Q25; Q75]).

Таблица 4. Переломы в зависимости от значения ТКИ у женщин с РА

	Переломы позвонков n=11	Переломы периферических костей n=27	Без переломов n=62	p
ТКИ $\geq 1,31$, n (%)	1 (9,1%)	8 (29,6%)	23 (37,1%)	p>0,05
ТКИ 1,23–1,31, n (%)	3 (27,3%)	4 (14,8%)	20 (32,3%)	p>0,05
ТКИ $\leq 1,23$, n (%)	7 (63,6%)	15 (55,6%)	19 (30,6%)	p<0,05

Обнаружены различия для показателей МПК в ШБ и ОПБ: больные с периферическими переломами имели более низкую МПК по сравнению с лицами без переломов (0,704 [0,638; 0,768] и 0,790 [0,717; 0,921]; 0,748 [0,692; 0,826] и 0,853 [0,760; 0,990] мг/см² соответственно, $p=0,01$). Из 19 женщин без переломов в анамнезе и низким ТКИ имели ОП хотя бы в одной области измерения 9 (47,4%) человек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В эпидемиологических исследованиях, изучавших частоту переломов в группах пациентов с РА, обнаружено, что по сравнению с общей популяцией риск переломов у них увеличен в 1,5–2 раза [20, 21]. РА является заболеванием, при котором высвобождается большое количество провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-17) и фактор некроза опухоли (ФНО- α), индуцирующие дифференцировку остеокластов и подавляющие активность остеобластов, вызывая местную или системную потерю костной массы и ОП, что в конечном итоге приводит к перелому кости [22].

Среди обследованных женщин с РА 43,2% человек имели ОП, а 34,7% — низкоэнергетические переломы. В то же время мы обнаружили, что у 39,4% лиц патологические переломы произошли при нормальных значениях МПК. Bréban S. с соавт. также продемонстрировали, что 27% пациентов с переломами позвонков имели МПК, которая по Т- критерию не находилась в диапазоне ОП. Вместе с тем авторы показали, что ТКИ был ниже у пациентов с переломами позвонков, чем у пациентов без переломов ($p=0,0001$) [23]. В работе Lee KA. et al. продемонстрировано, что определение ТКИ — более чувствительный метод, чем измерение МПК, в выявлении пациентов с переломами позвонков и периферических костей, у больных, получавших длительно ГК [24]. В нашем исследовании также значимо чаще низкий ТКИ выявлялся у пациентов с переломами в анамнезе по сравнению с лицами без таковых. Однако значения ТКИ в среднем не различались у больных с переломами и без них.

У 9 (9,5%) женщин с РА и переломами в анамнезе выявлено сочетание нормальной МПК L1–L4 и низкого ТКИ, а у одной (1,1%) — низкой МПК L1–L4 и нормально-го ТКИ. Похожие результаты представлены у B. Buehring с соавт.: у больных с переломами позвонков комбинация нормальной МПК L1–L4 и низкого ТКИ встречалась чаще, чем низкой МПК L1–L4 с нормальным ТКИ, как у женщин с РА ($p=0,008$), так и в группе контроля ($p=0,025$) [25]. В исследовании SEMOF, в котором приняли участие 556 пожилых женщин (средний возраст 76,1 года), показано, что ТКИ достоверно предсказывал перелом независимо от значения МПК (HR=2,01, 95%CI 1,54, 2,63) [26]. Еще в двух работах установили, что у женщин в постменопаузе с РА низкий ТКИ, а не МПК, был ассоциирован с наличием рентгенологических переломов позвонков [17, 18].

На основании введения значений МПК_{ШБ} и ТКИ в алгоритм FRAX нами дополнительно выявлены 9 человек с высоким риском ООП среди 48 пациентов, имевших первоначально низкий риск переломов. Это, возможно, связано с тем, что при подсчете риска ООП по FRAX вносятся клинические факторы и показатель МПК_{ШБ}, в то же время данный алгоритм не учитывает значения МПК

в L1–L4. В исследовании Choi Y J с соавт. показано, что введение значения ТКИ во FRAX улучшало прогноз риска переломов по сравнению с FRAX без ТКИ [17].

В ходе проведения анализа полученных данных обнаружены прямые корреляционные связи между ТКИ не только с МПК L1–L4 ($r=0,43$, $p<0,001$), но и с МПК ШБ ($r=0,21$, $p=0,038$) и МПК ОПБ ($r=0,23$, $p=0,02$), что сопоставимо с данными работы Tavassoli S и соавт., в которой показана позитивная корреляция между значениями ТКИ и МПК L1–L4 и ОПБ [27].

В представленной работе не получено связи как с длительностью РА, так и активностью заболевания, в то же время имелась негативная связь между ТКИ и возрастом, продолжительностью постменопаузы и кумулятивной дозой ГК. В исследовании, представленном Corrado A. et al., изучавших ТКИ у больных с ранним РА и получавших ГК, показано, что высокая доза ГК и активность заболевания имели негативный эффект на МПК и ТКИ [28].

Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшой размер выборки, что требует проведения дальнейшей работы с включением большего количества больных. Нет контрольной группы без РА и других ревматических заболеваний.

Направления дальнейших исследований

Планируется выявление факторов риска и предикторов низкого ТКИ у пациентов с РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у 43,2% женщин в постменопаузе с РА диагностирован ОП, у 38,9% выявлена деградированная микроархитектоника костной ткани по ТКИ. Среди больных с деградированной микроархитектоникой костной ткани по ТКИ значимо чаще обнаруживался ОП в L1–L4 и ШБ. Установлены негативные ассоциации между ТКИ и возрастом, длительностью постменопаузы, кумулятивной дозой ГК, а позитивные — с показателями МПК во всех отделах скелета. Высокий риск ООП по FRAX с включением ТКИ выявлен у 54,7% больных РА, что требует назначения им противоостеопоротических препаратов.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidniy artrit. V kn.: Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. EL Nasonov, VA Nasonovoj. Moskva: GEOTAR-Media; 2008: S. 290–331 (In Russ.).]
- Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):421–433. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1319-x>
- El-Gazzar A, Högl W. Mechanisms of bone fragility: From osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22020625>
- Lodder MC. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1576–1580. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.016253>
- Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, et al. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Care Res*. 2003. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10996>
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2582–9
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y)
- GOUGH A. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344(8914):23–27. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91049-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91049-9)
- Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone*. 2015;79:259–266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.007>
- Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Buxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int*. 2013;24(9):2455–2460. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2316-7>
- Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal caucasian women with osteopenia: Analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9322-y>
- McCloskey E V., Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940–948. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518–530. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>
- Козырева М.В., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Трабекулярный костный индекс при ревматических заболеваниях // Научно-практическая ревматология. — 2022. — Т. 60. — №6. — С. 587–593. [Kozyreva MV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Trabecular bone score in rheumatic disease. *Rheumatology Science & Practic*. 2022;60(6):587–593. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-587-59>
- Leslie WD, Krieg M-A, Hans D. Clinical Factors Associated With Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):374–379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.01.006>
- Buehring B, Thomas J, Wittkämper T, Baraliakos X, Braun J. Evaluation des Trabecular Bone Score (TBS) in der täglichen Praxis bei Patienten mit entzündlich rheumatischen und nichtentzündlichen Erkrankungen. *Z Rheumatol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00764-9>
- Choi YJ, Chung Y-S, Suh C-H, Jung J-Y, Kim H-A. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8661. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008661>
- Kim D, Cho SK, Kim JY et al. Association between trabecular bone score and risk factors for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):540–5. doi: <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1101212>
- Lee KA, Kim HJ, Kim HS. Comparison of predictive value of FRAX, trabecular bone score, and bone mineral density for vertebral fractures in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(2):e32580. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032580>
- Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Med (United States)*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006983>
- Jin S, Hsieh E, Peng L et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1263–1275. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4473-1>
- Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2801–2812. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>
- Breban S, Briot K, Kolta S et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):260–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.01.007>
- Lee KA, Kim J, Kim HJ, Kim HS. Discriminative ability of trabecular bone score over bone mineral density for vertebral and fragility fracture in patients treated with long-term and low-dose glucocorticoid. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(8):1053–1060. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14164>
- Buehring B, Thomas J, Wittkämper T et al. Evaluation of the trabecular bone score (TBS) in routine clinical care of patients with inflammatory rheumatic and non-inflammatory diseases: Correlation with conventional bone mineral density measurement and prevalence of vertebral fractures. *Z Rheumatol*. 2020;79(10):1067–1074. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00764-9>
- Popp AW, Meer S, Krieg MA et al. Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SEMOF cohort study. *Eur Spine J*. 2016;25(11):3432–3438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4035-6>
- Tavassoli S, Rajaei A, Emam MM, Farsad F. Evaluating the Value-Added of the Trabecular Bone Score in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Iran Med*. 2021;24(3):193–198. doi: <https://doi.org/10.34172/aim.2021.30>
- Corrado A, Rotondo C, Mele A, et al. Influence of glucocorticoid treatment on trabecular bone score and bone remodeling regulators in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):180. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02562-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Козырева Мария Витальевна**, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Maria V. Kozyreva, MD], адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia]; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>; Researcher ID: HHZ-3451-2022; eLibrary SPIN: 7868-5217; e-mail: doginya@yandex.ru

Демин Николай Викторович, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Nikolay V. Demin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>; Researcher ID: AAF-3400-2021; Scopus Author ID: 7006802179; e-mail: epid@irramn.ru

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Olga V. Dobrovolskaya, MD, PhD]; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>; Researcher ID: AAF-2921-2021; Scopus Author ID: 57197823569; eLibrary SPIN: 1477-8189; e-mail: olgavdobr@mail.ru
Никитинская Оксана Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Oksana A. Nikitinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>; Researcher ID: AAF-2616-2021; Scopus Author ID: 6504217119; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskaya@niir.su
Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; ResearcherID: I-9030-2017; Scopus Author ID: 6507457856; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: torop@irramn.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.02.2024. Одобрена к публикации: 03.04.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Козырева М.В., Демин Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Микроархитектоника костной ткани и риск переломов при ревматоидном артрите // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 42-48. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13161>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kozyreva MV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Bone microarchitecture and fracture risk in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(1):42-48. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13161>

