

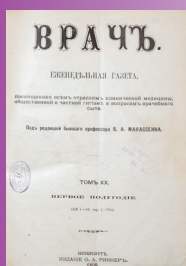
ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 8

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- ВИЧ-ассоциированные заболевания полости рта у детей
- Выявление геномных вариаций метаболического синдрома в исследовательской стратегии
- Профилактика и лечение остеопороза у коморбидных пациентов
- Спинальный стеноз на шейном уровне: клиника, диагностика и лечение
- Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции: результаты исследования
- Нарушения постурального баланса и биомеханики позвоночника у пациентов с синдромом оперированного позвоночника
- К вопросу о диагностике кожных форм красной волчанки
- Дифференциальная диагностика экзантем при инфекционном мононуклеозе (клинический случай)
- Атипичный гемолитико-уремический синдром: этиопатогенез, диагностика и терапия



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru

август

2024

том 35

27. Monnerie S., Comte B., Ziegler D. et al. Metabolomic and Lipidomic Signatures of Metabolic Syndrome and its Physiological Components in Adults: A Systematic Review. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 669. DOI: 10.1038/s41598-019-56909-7

28. Petkeviciene J., Smalinskiene A., Klumbiene J. et al. Physical activity, but not dietary intake, attenuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on obesity and metabolic syndrome in Lithuanian adult population. *Public Health.* 2016; 135: 23–9. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.02.00

29. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е. и др. Ассоциация генетических маркеров с развитием метаболического синдрома среди молодых жителей севера. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 4: 29 [Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E. et al. Association of genetic markers with the development of metabolic syndrome among young residents of the north. *Modern problems of science and education.* 2019; 4: 29 (in Russ.)].

30. Muñoz A.M., Velásquez C.M., Agudelo G.M. et al. Examining for an association between candidate gene polymorphisms in the metabolic syndrome components on excess weight and adiposity measures in youth: a cross-sectional study. *Genes Nutr.* 2017; 12: 19. DOI: 10.1186/s12263-017-0567-1

31. Lusi A., Attie A., Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet.* 2008; 9 (11): 819–30. DOI: 10.1038/nrg2468

32. Мосалев К.И., Янковская С.В., Иванов И.Д. и др. Ассоциация носительства полиморфизма rs4646994 гена ACE с ожирением и андрогенным дефицитом у мужчин. *Ожирение и метаболизм.* 2022; 19 (3): 271–9 [Mosalev K.I., Yankovskaya S.V., Ivanov I.D. et al. Association of carriage of the rs4646994 polymorphism of the ACE gene with obesity and androgen deficiency in men. *Obesity and metabolism.* 2022; 19 (3): 271–9 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12843

33. Guan L., Yang L.H., Liu S.Y. et al. Correlation of TCF7L2 polymorphism (rs7903146) with increased risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2016; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15037969

34. Galderisi A., Tricò D., Pierpont B. et al. A Reduced Incretin Effect Mediated by the rs7903146 Variant in the TCF7L2 Gene Is an Early Marker of β -Cell Dysfunction in Obese Youth. *Diabetes Care.* 2020; 43 (10): 2553–63. DOI: 10.2337/dc20-0445

35. Galderisi A., Tricot D., Dalla Man S. et al. Metabolic and genetic determinants of glucose form after oral challenge in obese young people: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (2): 534–42. DOI: 10.1210/clinem/dgz207

36. Shah M., Varghese R.T., Miles J.M. et al. The TCF7L2 genotype and alpha cell function in people without diabetes. *Diabetes.* 2016; 65 (2): 371–80. DOI: 10.2337/db15-1233

37. Hsiao T.J., Lin E. Association of a common rs9939609 variant in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population: a replication study. *J Genet.* 2016; 95 (3): 595–601. DOI: 10.1007/s12041-016-0671-9

38. Lara-Castro S., Fu Wu, Chung B.H. et al. Adiponectin and metabolic syndrome: mechanisms mediating the risk of metabolic and cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18 (3): 263–70. DOI: 10.1097/mol.0b013e32814a645f

IDENTIFYING GENOMIC VARIATIONS IN METABOLIC SYNDROME AS A RESEARCH STRATEGY

Professor **L. Khidirova**^{1,2}, MD; **M. Bolshakova**^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary

A review of modern Russian and foreign literature devoted to the genetic determinants of metabolic syndrome, mainly in young men, was carried out. When searching for information, the RSCI, Best Evidence, PubMed, Clinical Evidence, and Cochrane Library databases were used.

It has been determined that the clinical manifestations of metabolic syndrome in young people are caused by complex intergenic interactions of polymorphisms of a number of genes (FTO, ACE, TCF7L2, ITGA2B, CSK, MTHFR). Among them, the CSK, FTO and TCF7L2 genes play a significant role. Timely identification of genetic predictors of metabolic disorders is of great clinical importance. The long-term consequences of risk factors such as excess body weight, insulin resistance and the resulting hypertension can accumulate exponentially. In this regard, it is necessary to conduct large cohort studies not to study the consequences of metabolic syndrome, but to identify the genetic factors in the formation of this syndrome for the possibility of targeted treatment for this category of people.

Key words: cardiology, metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension, insulin resistance, FTO, ACE, TCF7L2, ITGA2B, CSK, MTHFR, TCF7L2, ADIPOQ SLC30 A8, genetic risk scores.

For citation: Khidirova L., Bolshakova M. Identifying genomic variations in metabolic syndrome as a research strategy. *Vrach.* 2024; 35 (8): 9–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-08-02>

Об авторах/About the authors: Khidirova L.D. ORCID: 0000-0002-1250-8798

<https://doi.org/10.29296/25877305-2024-08-03>

Профилактика и лечение остеопороза у коморбидных пациентов

Т.В. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
О.Ф. Веселова¹, кандидат медицинских наук,
А.К. Тутьнин¹,
А.А. Пронькина²,
М.Н. Моница³,

Е.Б. Киреева³, кандидат медицинских наук, доцент
¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

²Пензенский государственный университет

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Минобороны России, Санкт-Петербург

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

В статье проведен анализ исследований эффективности существующих средств лечения и профилактики остеопороза. Показана роль кальция и витамина D в гомеостазе костной ткани. Особое внимание уделено одной из актуальных фармакологических и терапевтических проблем – полипрагмазии, связанной с коморбидностью. Данные исследований демонстрируют, что препараты базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний не вступают в нежелательные взаимодействия с препаратами для лечения остеопороза и в целом многие из них положительно влияют на костный обмен и прочность костной ткани. Одним из решений проблем, связанных с лечением остеопороза, может быть применение биологических активных добавок Остеомед, Остео-Вит D₃, Остеомед Форте.

Ключевые слова: терапия, остеопороз, коморбидность, полипрагмазия, Остеомед, Остео-Вит D₃, Остеомед Форте.

Для цитирования: Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Тутьнин А.К. и др. Профилактика и лечение остеопороза у коморбидных пациентов. *Врач.* 2024; 35 (8): 13–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-08-03>

Остеопороз (ОП) — это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой (КМ) и микроархитектурным ухудшением костной ткани с последующим повышением хрупкости костей и риска переломов [1].

Снижение КМ начинается примерно в возрасте 35–40 лет, при этом у женщин регрессия КМ выражена значительнее, чем у мужчин. В основном это связано с уменьшением в постменопаузальном периоде количества эстрогена и тестостерона — гормонов, отвечающих за торможение дифференцировки остеокластов и стимуляцию пролиферации остеобластов. Потенциально модифицируемыми факторами риска развития ОП являются дефицит витамина D, курение, употребление алкоголя, низкое потребление кальция (Ca), низкое или избыточное потребление фосфора, дефицит белка или высокобелковая диета, чрезмерное потребление кофе, малоподвижный образ жизни или недостаточная подвижность, а также недостаточное пребывание на солнце [2].

Кости являются неотъемлемой частью организма человека, их основная функция — удержание тела в пространстве и осуществление динамических нагрузок, так как они служат жесткими рычагами, приводимыми в движение мышцами через сочленения суставов. В России ОП регистрируется у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины в возрасте 50 лет и старше. Каждую минуту в стране регистрируются 7 переломов позвонков, а каждые 5 мин — перелом проксимального отдела бедренной кости. К 2035 г. общее число основных остеопорозных переломов увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год [3].

В 2021 г. было проведено крупное исследование (все-сторонний систематический обзор и метаанализ), размер выборки которого составил 103 334 579 человек в возрасте 15–105 лет. Согласно результатам метаанализа, распространенность ОП в мире составила 18,3% (95% доверительный интервал [ДИ] — 16,2–20,7). На основании результатов 70 исследований (объем выборки — 800 457 женщин) распространенность ОП среди женщин мира составила 23,1% (95% ДИ — 19,8–26,9). В то же время на основе 40 исследований (объем выборки — 453 964 мужчин) проанализирована распространенность ОП среди мужчин, которая составила 11,7% (95% ДИ — 9,6–14,1). Самая высокая распространенность ОП зарегистрирована в Африке — 39,5% (95% ДИ — 22,3–59,7), при размере выборки 2989 человек в возрасте от 18 до 95 лет [4].

Социальная значимость ОП определяется тем, что повышенная травматичность ведет к большим материальным затратам и увеличению нетрудоспособности населения, включая инвалидность и смертность. Клинические переломы у пациентов с ОП сопровождаются выраженными функциональными ограничениями — болевым синдромом, двигательными нарушениями, патологическими костными деформациями. Эти функциональные ограничения являются основанием для лечения пациентов с ОП в специализированных отделениях. По данным на 2016 г., усредненная стоимость 1 года лечения ОП, осложненного переломом, составляла 61 151 руб., при этом наиболее дорогостоящим является лечение пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, а наименее затратным — с переломом дистального отдела предплечья [5].

Таким образом, высокая и постоянно растущая распространенность ОП, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений (переломы, развитие болевого синдрома, деформации, потеря трудоспособности и способности к самообслуживанию) определяют важность данной проблемы для здравоохранения. В связи с этим нашей целью было провести анализ исследований эффективности существующих средств для лечения и профилактики ОП и влияния базисных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на плотность костной ткани у коморбидных пациентов.

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D В ГОМЕОСТАЗЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Хорошо известно, что Са является чрезвычайно важным и неотъемлемым компонентом человеческого организма, при этом 99% Са в организме содержится в скелете. Гомеостаз Са в основном поддерживается как паратиреоидным гормоном (ПТГ), так и кальцитонином. Когда уровень Са в сыворотке крови падает, ПТГ способствует высвобождению Са из костей и стимулирует его реабсорбцию почечными канальцами. Кроме того, ПТГ косвенно увеличивает всасывание Са в кишечнике посредством индукции синтеза

кальцитриола, который вырабатывается почками и является гормональной формой витамина D. С другой стороны, когда уровень Са в сыворотке повышается, кальцитонин подавляет его высвобождение из костей и снижает его реабсорбцию почечными канальцами [6].

Метаболизм витамина D является сложным и строго регулируется. Классический путь синтеза витамина D включает последовательное 25-гидроксилирование [25(OH)D] и 1 α -гидроксилирование [1,25(OH)₂D] предшественников витамина D₂ и D₃ в печени и почках соответственно. Метаболиты витамина D циркулируют в кровотоке, связываясь с белком DBP (*D binding protein*). Катаболизм витамина D в основном опосредуется 24-гидроксилазой (CYP24A1), которая превращает 1,25(OH)₂D (кальцитриол) в 1,24,25(OH)₃D. Этот катаболит связывается с низкоаффинным рецептором витамина D (VDR) и далее перерабатывается в продукт экскреции — кальцитроевую кислоту [7].

1,25(OH)₂D (кальцитриол) может оказывать анаболическое действие на кости, по-видимому, через VDR в зрелых остеобластах, увеличивая активность остеобластов и снижая активность остеокластов. Высокие уровни экзогенного 1,25(OH)₂D в окружающей среде или повышенные уровни эндогенного 1,25(OH)₂D в присутствии сниженного баланса Са могут усиливать резорбцию кости и, по-видимому, предотвращать отложение минералов в кости. Эти действия демонстрируют решающую роль витамина D в регуляции гомеостаза скелета как косвенно, так и напрямую через систему 1,25(OH)₂D/VDR [8].

Кальцитриол необходим для развития и поддержания функций опорно-двигательного аппарата в течение всей жизни человека. Без кальцитриола усваивается только 10–15% Са и 60% фосфора из продуктов питания, в то время как при нормальном содержании витамина D всасывается 30–40 и 80% соответственно [9]. Кальцитриол связывается со специфическими рецепторами энтероцитов и обеспечивает активный перенос ионизированного Са из клеток кишечника в межклеточное пространство [10].

Кроме этого, получены доказательства наличия у витамина D анаболического эффекта в отношении скелета: он стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF β) и инсулиноподобный фактор роста-2, а также повышает плотность рецепторов к соматомедину С, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Одновременно происходит ускорение синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеопонтинина), которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани. Наряду с этим синтез минорного активного метаболита витамина D — 24,25-дигидроксикальциферола — имеет большое значение для ускорения заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, что повышает плотность костей. При этом кальцитриол — один из ключевых эндокринных факторов регуляции образования ПТГ, оказывающий прямое супрессивное влияние на синтез и высвобождение ПТГ, а также подавляющий его эффекты на кость [11]. Имеются данные, что витамин D повышает уровень матричной рибонуклеиновой кислоты кальцитонина и снижает образование предшественника ПТГ [12–14].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Согласно клиническим рекомендациям по ОП (2021), для его лечения рекомендуется антирезорбтивная терапия с применением бисфосфонатов (*алендроновая кислота, ибандрон-*

вая кислота, золедроновая кислота), моноклональных антител (деносумаб).

Ранее используемый препарат для лечения ОП *стронция ранелат* не рекомендуется к применению, так как вызывает повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений с развитием тромбозов.

Антирезорбтивные препараты имеют как преимущества, так и недостатки. Известно, что при применении бисфосфонатов возможны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, так как они относятся к группе кислот и обладают характерными раздражающими свойствами (в частности, способствуют развитию эрозивного эзофагита). Кроме того, бисфосфонаты необратимо подавляют резорбцию, поэтому при их назначении на длительный период возможно формирование так называемой «замороженной кости» [15], а также увеличивается риск возникновения атипичных переломов (1 случай на 1000 пациентов в год), что ограничивает временной период их использования [16].

В связи с этим после 1–2 лет приема бисфосфонатов рекомендуется прекратить терапию с последующим динамическим наблюдением. Однако практика показывает, что после отмены бисфосфонатов частота переломов увеличивается, поэтому перерывы в лечении рассматриваются с большой осторожностью [17].

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2) и может быть рекомендован пациентам с тяжелыми формами ОП после приема бисфосфонатов на время их отмены, а также при их непереносимости или неэффективности. Т. Kobayashi и соавт. провели метаанализ сравнительной безопасности деносумаба и бисфосфонатов в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Оказалось, что прием деносумаба был достоверно связан с меньшим количеством случаев отмены из-за нежелательных явлений (отношение шансов [ОШ]=0,49; 95% ДИ – 0,34–0,71), меньшим количеством позвоночных переломов (ОШ=0,54; 95% ДИ – 0,31–0,93) и с большим количеством серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий по 5-балльной шкале (ОШ=2,05; 95% ДИ – 1,03–4,09) [18].

Наиболее распространенным побочным эффектом при применении деносумаба является гипокальциемия, поэтому в течение курса лечения необходимо дополнительно назначать препараты Са (500–1000 мг/сут) и витамин D – колекальциферол (минимально 800 МЕ/сут) [19].

Еще одной серьезной проблемой в лечении ОП у лиц старшего возраста является неэффективность проводимой антирезорбтивной терапии вследствие возрастного снижения костеобразования. Нередки случаи продолжающегося снижения плотности кости, возникновения повторных переломов на фоне проводимой терапии ОП. В этом случае терапией выбора является костно-анаболическая терапия с применением гормона паращитовидных желез (*терипаратида*), что позволяет достигнуть хороших результатов в накоплении минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

В отношении медикаментозной терапии ОП у лиц пожилого и старческого возраста терипаратид имеет наиболее благоприятный профиль (соотношение эффективности и безопасности). Терипаратид по механизму действия принципиально отличается от антирезорбтивных препаратов и является средством лечения даже у пациентов с тяжелым ОП с множественными переломами, получавших ранее длительное лечение антирезорбтивными препаратами [20].

Однако частыми побочными эффектами терипаратида являются гиперхолестеринемия, гиперкальциемия, гиперури-

кемия, понижение АД, что нежелательно для пожилых пациентов, особенно с ССЗ.

В дополнение к перечисленному важно уточнить, что в настоящее время одной из актуальных фармакологических и терапевтических проблем является связанная с коморбидностью полипрагмазия. В результате усовершенствования диспансерного наблюдения и развития компьютерных технологий увеличивается выявление хронических заболеваний. В среднем по России у пациентов пожилого возраста устанавливается 4–5 диагнозов [21]. Поэтому пациенты вынуждены принимать в течение длительного времени несколько ЛП, что ведет к искажению их фармакокинетики и фармакодинамики. Само по себе это искажение может быть как нейтральным, так и отрицательным. Второе проявляется изменением эффективности ЛП, метаболизма и образованием токсических веществ, действующих на органы-мишени. Согласно данным научных источников, при одновременном приеме 5 ЛП риск возникновения нежелательных побочных эффектов составляет 5%, а при приеме 6 ЛП увеличивается до 25% [22].

Но даже при учете совместимости нельзя точно предсказать все взаимодействия ЛП. Взаимодействие различных ЛП с препаратами для лечения ОП описано недостаточно. В частности, по поводу применения алендроновой кислоты указано только, что интервал между ее приемом и другими ЛП должен составлять не менее 1 ч, а нестероидные противовоспалительные препараты усиливают ее гастротоксичность. Одновременная терапия деносумабом и глюкокортикостероидами (ГКС) является дополнительным фактором риска развития гипокальциемии [23].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Естественная менопауза отражает окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников. Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов – основных гормонов, вырабатываемых в фолликулах яичников. Недостаток эстрогенов и андрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами ее формирования. Уменьшение с возрастом абсорбции Са в кишечнике, дефицит витамина D и нарушение образования в почках активного 1,25-дигидроксивитамина D₃ способствуют развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также усиливает костную резорбцию. Все эти изменения приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет (низкоэнергетические переломы). Потеря КМ наиболее выражена в первые 3–5 лет постменопаузы.

В связи с этим женщинам в перименопаузе и постменопаузе моложе 60 лет и длительностью менопаузы не более 10 лет для профилактики постменопаузального ОП рекомендуется назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которая способствует сохранению качества кости и межпозвоночных дисков. Снижение риска остеопоротических переломов зависит от длительности приема и возраста начала МГТ и сохраняется в течение продолжительного времени после прекращения лечения [24].

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D И КАЛЬЦИЯ

Препараты витамина D могут обладать умеренной активностью (нативные витамины D – *холекальциферол* и *эргокальциферол*, аналог витамина D₃ – *дигидротрахистерол*). Препаратами с высокой активностью считаются активные метаболиты витамина D и его аналоги: *кальцитриол* и *альфакальцидол* [25].

Для терапии ОП рекомендуется назначать колекальциферол (минимум 800 МЕ/сут) в сочетании с препаратами Са (500–1000 мг/сут), так как по результатам РКИ была продемонстрирована доказанная эффективность именно такой комбинации [26–29].

Имеются небольшие исследования, доказывающие, что вместо нативного витамина D (колекальциферол) в комбинации с бисфосфонатами при ОП возможно применение альфакальцидола в дозе 1 мкг, что позволяет добиться положительного эффекта даже при предшествующей потере до 3% МПКТ [30].

Применение активных препаратов витамина D возможно в возрасте пациентов старше 65 лет. На фоне проводимой терапии, ввиду высокого риска передозировки, необходим контроль Са в крови каждую неделю при подборе дозы, далее – каждые 3–5 нед. [31].

Применение препаратов Са имеет свои особенности в связи с риском образования камней в почках и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование А. Naghghi и соавт. с участием 53 женщин в постменопаузе, получавших в течение 1 года Са в дозе 100 мг/сут и витамин D в дозе 400 МЕ/сут, выявило только один случай образования камней в почках, подтвержденный УЗИ. В выводах исследования значится, что 12-месячный пероральный прием Са и витамина D не повлиял на скорость выведения Са с мочой и образование камней в почках у женщин в постменопаузе. Однако такие результаты могут быть связаны с малой выборкой и коротким периодом наблюдения, то есть можно сделать вывод, что камнеобразование в нормальной почке, вероятно, обусловлено сочетанием факторов, таких как состояние здоровья, кислотность мочи, диетические привычки и различия в приеме добавок Са (оксалат Са, цитрат Са, карбонат Са) [32].

Исследование R. Eastell и соавт. показало, что общее потребление Са в дозе 2100 мг/сут связано с повышением на 17% риска образования камней в почках [33]. В исследовании E. В. Ное и соавт., проведенном среди корейских испытуемых, включая 5955 мужчин, 1256 женщин в менопаузе и 4494 женщины в постменопаузе, выявлено, что увеличение потребления Са с пищей значительно улучшило МПКТ как у мужчин, так и у женщин [34].

С другой стороны, в исследовании Q. Xiao и соавт. (с участием 388 229 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 71 года) продемонстрировано, что у мужчин при дополнительном потреблении Са >1000 мг/сут был значительно более высокий риск общей смерти от ССЗ после среднего периода наблюдения в 12 лет [35].

S. K. Myung и соавт. провели метаанализ данных 28 935 участников 13 двойных слепых плацебоконтролируемых РКИ и обнаружили, что прием добавок Са достоверно связан с повышенным риском ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у здоровых женщин в постменопаузе. В метаанализе выявлено, что диетическое потребление Са в дозе 700–1000 мг/сут или дополнительное потребление Са в дозе 1000 мг/сут значительно увеличивали риск ССЗ и ИБС [36]. По всей видимости, это является следствием гиперкальциемии при употреблении Са в дозировке 700–1000 мг/сут, что ведет к усилению кальцификации сосудов, которая считается установленным фактором риска развития ССЗ.

В одном из последних исследований L. Méndez-Sánchez и соавт. с участием 941 пациентки в менопаузальном периоде в возрасте от 18,1 до 42 лет установлено, что изолированное или комбинированное применение добавок Са и витами-

на D у здоровых женщин в менопаузе не влияет на МПКТ и, следовательно, не снижает риск возникновения ОП [37].

Уникальное решение задачи повышения эффективности потребления Са и витамина D в профилактике и терапии ОП при одновременном снижении риска кальцификации сосудов, почек и других мягких тканей предложено компанией ООО «Парафарм» (Пенза). Разработаны и внедрены в практику остеопротекторы биорегулирующего действия: *Остеомед*, *Остеомед Форте*, *Остео-Вит D₃*. Кроме стандартных остеопротекторных компонентов (Са, витамины D₃ и B₆), они содержат адсорбированный гомогенат трутнево-расплодный (запатентован под названием «НДВА органик комплекс»), который является источником энтомологических гормонов, аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов. НДВА органик комплекс оказывает на организм человека эндокринотропное и анаболическое действие, стимулируя выработку половых гормонов, включая тестостерон (от него зависит клеточное обновление костной ткани), и безопасно повышает их уровень в пределах возрастной нормы. Благодаря наличию НДВА органик комплекса в составе остеопротекторы группы Остеомед способствуют увеличению числа остеобластов, ответственных за минерализацию костной ткани, вследствие чего повышается МПКТ и улучшается морфология (микроархитектоника) трабекулярной кости. За счет нормализации усвоения Са в скелете снижается риск кальцификации сосудов и почек. Остеопротекторы отличаются между собой по составу других компонентов, что позволяет индивидуализировать терапию ОП в зависимости от этиопатогенеза заболевания.

Остеомед. Одна таблетка препарат содержит НДВА органик комплекс – 100 мг, цитрат Са – 200 мг. Цитрат Са признан одним из самых эффективных и безопасных соединений Са. По биодоступности он 2,5 раза превосходит карбонат Са, а риск отложения Са при его приеме сведен к минимуму благодаря наличию цитратного компонента. Данный остеопротектор назначается при низком потреблении продуктов, богатых Са, и при диагностированном дефиците Са в организме, но при нормальном уровне витамина D.

Остеомед Форте. Одна таблетка препарат содержит НДВА органик комплекс – 50 мг, цитрат Са – 250 мг, витамин D₃ – 150 МЕ, витамин B₆ – 0,5 мг. Препарат рекомендуется пациентам с пониженной МПКТ, низкими показателями ТBS-шкалы и костными полостями (участками, где костная ткань практически отсутствует и потенциально может пройти линия перелома), а также при остеопоротических переломах.

Остео-Вит D₃. Одна таблетка препарата содержит НДВА органик комплекс – 100 мг, витамин D₃ – 300 МЕ, витамин B₆ – 0,8 мг. Препарат рекомендуется пациентам с недостатком витамина D при нормальном или повышенном содержании Са в организме. Остеопротектор стимулирует перераспределение уже имеющихся запасов Са, в частности способствует выведению его солей из сосудов и мягких тканей с последующим усвоением в костях. Таким образом, Остео-Вит D₃ не только снижает риск кальцификации мягких тканей, но и может значиться той когорте пациентов, у которых при деминерализации костной ткани и ОП диагностировано отложение солей Са в стенке сосудов (кальциноз коронарных артерий, кальциноз аорты и артерий внутренних органов).

Также рекомендацией к приему Остео-Вита D₃ является профилактика остеопении и ОП на фоне терапии антибиотиками и другими ЛП (ГКС, ингибиторы ароматазы, левоти-роксин и др.), оказывающими негативное побочное действие на здоровье костной ткани. С учетом способности препарата

Остео-Вит D₃ нивелировать разрушительные эффекты других ЛП, сегодня он рассматривается как ведущий препарат группы остеобиотиков. По аналогии с про- и пребиотиками, поддерживающими здоровье кишечника при антибиотикотерапии, остеобиотики призваны защищать костную систему от лекарственно-индуцированного ОП, что особенно актуально для коморбидных пациентов пожилого возраста.

Все препараты группы Остеомед особенно эффективны в предупреждении развития ОП, при остеопении, в том числе на фоне гормональных нарушений: в период климакса у женщин и при гипогонадизме у мужчин, так как содержат HDVA органик комплекс — донатор гормонов пчел (тестостерона, эстрадиола, прогестерона и др.). Данные ЛП не оказывают побочных эффекты, свойственные гормонозаместительной терапии, способствуют восстановлению и поддержанию гормонального баланса, нормализации минерального обмена. Такое биорегулирующее влияние на эндокринную систему благотворно сказывается на течении целого ряда коморбидных нарушений (ОП, артрит, артроз, пародонтит, саркопения, патологический климакс и др.), позволяя снизить лекарственную нагрузку и риск развития ятрогении [38–45].

В исследовании М. Прохорова (2016) изучалось влияние приема препаратов, содержащих Са, на скорость формирования костной мозоли при переломах. Обследованы 300 пациентов (112 мужчин и 188 женщин) в возрасте от 18 до 80 лет. Наиболее часто у них диагностировали перелом дистального метаэпифиза лучевой кости, перелом наружной лодыжки голеностопного сустава, перелом плеча. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от принимаемых в дополнение к стандартной терапии препаратов Са: 1-я (n=122) — пациенты, принимающие Остеомед по 3 таблетки 2 раза в день; 2-я (n=103) — пациенты, которым назначали импортный карбонат Са (1 таблетка содержит карбонат Са — 1250 мг, витамин D₃ — 200 МЕ) по 1 таблетке 2 раза в день; 3-я (контроль; n=75) — пациенты, не принимающие препаратов Са. Всем пациентам проводили рентгенографию до наложения гипса и через 3 нед после его снятия. Показано, что у пациентов 1-й группы консолидация отломков кости отмечалась уже на 4-й неделе лечения. Пациенты 1-й группы через 3 нед после травмы могли приступать к реабилитации, через 1 мес после травмы — к работе. Пациенты 2-й группы только через 4 нед после травмы смогли приступить к реабилитации, а к работе — через 1,5 мес. Пациенты 3-й группы приступили к реабилитации только через 1,5 мес после травмы, а к работе — через 2 мес. Авторами сделан вывод, что препарат Остеомед способствует сокращению сроков нетрудоспособности и иммобилизации гипсовыми лангетами, что ускоряет сроки реабилитации [46].

В другом исследовании, проведенном в Национальном медицинском исследовательском центре реабилитации и курортологии Минздрава России, приняли участие 119 мужчин и женщин в возрасте 50–80 лет с ОП и высоким риском переломов. Все пациенты прошли 18-дневный курс медицинской реабилитации: тренировки на тренажерах, сенсомоторные тренировки, лечебная физкультура и аппаратная физиотерапия. При назначении медикаментозной терапии пациенты были разделены на 3 группы: 1-й (n=41) — пациенты получали антирезорбтивную терапию и препарат Остеомед Форте по 2 таблетки 2 раза в день в качестве базовой терапии в течение 12 мес; 2-й (n=39) — пациенты получали препарат Остеомед Форте в качестве базовой терапии в течение 12 мес; 3-я (n=39) — контрольная группа, не получавшая базовой терапии. Через 1 год после начала лечения показано,

что прием остеопротектора Остеомед Форте как в сочетании с антирезорбтивной терапией, так и без нее значительно повлиял на эффективность и длительность достигнутых в ходе медицинской реабилитации эффектов. В 1-й и 2-й группах удалось достигнуть увеличения мышечной выносливости и сохранения данного эффекта после прекращения приема препаратов. В 3-й группе (без приема препаратов) функциональность мышц снижалась [38].

Приведенные данные свидетельствуют о возможности назначения остеопротекторов Остеомед, Остео-Вит D₃, Остеомед Форте в качестве терапии и профилактики остеопении, ОП и переломов, а также для укрепления мышц, что служит предупреждения падений и травм.

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН И МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

У пожилых пациентов часто регистрируются ССЗ, которые требуют базисной терапии β-адреноблокаторами (β-АБ), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статинами, комбинированными препаратами с диуретиками, поэтому важно знать, как они влияют на костный обмен и прочность костной ткани.

Исследования прошлых лет показывали, что при терапии β-АБ происходит снижение продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), трансмиттера, синтезирующегося из аденозинтрифосфата при участии аденилатциклазы. Поскольку цАМФ является важным элементом передачи сигнала для некоторых гормонов и нейромедиаторов, регулирующих функции и метаболические процессы остеобластов, его дефицит в конечном итоге может привести к возможному отрицательному влиянию на костную ткань [47].

Более поздние исследования отражают позитивное влияние β-АБ на КМ. Так, австралийские ученые в крупномасштабном 20-летнем исследовании с участием 3488 пациентов, среди которых были 2203 женщины и 1285 мужчин, показали, что регулярный прием ЛП из группы β-АБ позволяет увеличить МПКТ и предотвратить развитие ОП у 50% пациентов [48].

В еще одно крупное наблюдательное исследование были включены 30 601 пациент с переломами, все они применяли β-АБ в качестве монотерапии или в сочетании с тиазидными диуретиками. Показано снижение риска переломов на 23% у пациентов, леченных только β-АБ (ОШ=0,77; 95% ДИ — 0,72–0,83), и на 29% — у пациентов, получающих комбинированную терапию (ОШ=0,71; 95% ДИ — 0,64–0,79), с учетом коррекции на пол, возраст, массу тела, курение и использование других медикаментов [49].

А. Token и соавт. высказали предположение, что селективные β-АБ, такие как небиволол, имеют более выраженный протективный эффект на костную ткань из-за вазодилатирующего действия, связанного с усилением синтеза оксида азота, который также принимает участие в процессе дифференцировки и пролиферации остеобластов [50].

В отличие от β-АБ, позитивное влияние которых на костную ткань требует дополнительных исследований, статины в настоящее время относят к ЛП с доказанным положительным действием. Открытие факта, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии одних и тех же биохимических процессов, а также уточнение роли мевалонатного пути биосинтеза холестерина в костном обмене, послужило поводом для поиска новых средств профилактики и лечения ОП [51].

Статины замедляют образование продуктов, необходимых для жизнедеятельности остеокластов. Одним из механизмов действия статинов на костную ткань является уменьшение количества остеокластов вследствие их апоптоза, что приводит к снижению резорбции. Другой механизм действия, посредством которого статины влияют на костный обмен, был открыт G. Mundy и соавт. В экспериментах на животных и *in vitro* они показали, что симвастатин, помимо ускорения апоптоза остеокластов и снижения их количества на 15–33%, усиливал синтез остеокластами костного морфогенетического белка-2 (BMP2), являющегося фактором роста и способствующего созреванию и пролиферации остеобластов. Установлено, что стимулирующее влияние на процесс дифференцировки остеобластов оказывают только протеины семейства BMP, в то время как другие факторы, такие как TGF β и фактор роста фибробластов, угнетают ее, но при этом стимулируют пролиферацию [52].

В ряде клинических исследований была подтверждена способность статинов увеличивать КМ. В ретроспективном когортном исследовании Y.-S. Chung и соавт. у пациентов после 15 мес терапии статинами МПКТ шейки бедра увеличилась на 14% по сравнению с исходными показателями, в то время как у пациентов, не принимающих ЛП из этой группы, МПКТ бедра снизилась на 1,2% [53]. В другом исследовании на фоне терапии статинами значительное повышение МПКТ отмечалось как в шейке бедра (на 11,8%), так и в поясничном отделе позвоночника (на 8,9%) [54]. Однако в метаанализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 РКИ, показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПКТ в бедре (стандартизованная МПКТ, Z-критерий 0,11; 95% ДИ – 0,04–0,18), но не влияло на МПКТ в позвоночнике [55].

Последние исследования показали, что статины повышают экспрессию многих медиаторов, участвующих в метаболизме костной ткани, включая BMP2, ГКС, TGF β , щелочную фосфатазу, коллаген I типа и коллагеназу-1. В результате они усиливают костеобразование и повышают МПКТ, модулируя дифференцировку остеобластов и остеокластов [56].

Известно, что классическая ренин-ангиотензиновая система (РАС) является ключевым регулятором артериального давления, а также гомеостаза жидкости и электролитов. Кроме того, теперь очевидно, что компоненты РАС вырабатываются и действуют локально во многих тканях, включая печень, почки, сердце, легкие, глаза, кости, репродуктивные органы, жировую ткань и надпочечники, и эти компоненты в совокупности известны как тканевые РАС. Недавно несколько исследований показали, что локальная костная РАС непосредственно участвует в костном метаболизме, а активация скелетной РАС играет важную роль при заболеваниях костей, таких как ОП, артрит, а также при заживлении переломов [57].

Положительный эффект, проявляющийся в улучшении структуры костной ткани, также отмечается у гипотензивных ЛП из группы иАПФ. Механизм действия иАПФ связан с основной их функцией, направленной на снижение концентрации ангиотензина II в крови. Выявлено два возможных пути влияния ангиотензина II на костный обмен: прямое взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами I-го типа, локализующимися на остеобластах, а также посредством регулирования тока крови в костномозговых капиллярах. Под воздействием ангиотензина II усиливается синтез коллагена предшественниками остеобластов, однако минерализация, осуществляемая зрелыми клетками, снижается. К тому же

остеобласты начинают высвобождать медиаторы, активирующие остеокласты. В конечном итоге происходит снижение КМ в целом, поэтому назначение ЛП, уменьшающих концентрацию ангиотензина II в плазме, может быть полезным для сохранения МПКТ [58].

Исследования, проведенные у пациентов, находящихся на терапии иАПФ, показали возможность повышения КМ. Так, по наблюдениям китайских ученых, у пожилых пациентов прием иАПФ ассоциировался с более высокой МПКТ: у женщин в шейке бедра, у мужчин – как в бедре, так и в позвоночнике [59].

X.F. Chen и соавт. показали, что иАПФ каптоприл оказывает благоприятное воздействие на трабекулярную кость мышей. Терапевтическая эффективность может быть объяснена регулирующей каптоприлом локальной РАС и цитокинов в костной ткани [60].

Исследование С. Мо и соавт. показало, что блокаторы РАС способны предотвращать остеопоротические переломы, которые могут быть связаны с рецепторами ангиотензина I-го типа, остеопротегерином/лигандом ядерного фактора- κ B и каскадом АПФ2/ангиотензином (1-7)/рецептором, связанным с белком G [61].

В исследовании K.L. Holloway-Kew и соавт. изучался риск переломов у лиц, принимающих иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В исследование были включены 899 мужчин, средний возраст – 70,3 (59,9–79,1) года, диапазон – 50,0–96,6 года; 574 женщины, средний возраст – 65,5 (58,1–75,4) года, диапазон – 50,1–94,6 года. Результаты исследования показали, что применение иАПФ или БРА не связано с повышенным риском переломов у женщин [62]. В исследовании Z. Kutlu и соавт. применение телмисартана продемонстрировало антиosteoporotический эффект [63].

N. Rianon и соавт. отмечали повышение МПКТ после лечения артериальной гипертензии (АГ) с использованием иАПФ. Они констатировали снижение скорости потери КМ у чернокожих мужчин с АГ, принимавших иАПФ в течение 9 лет [64].

В исследовании K.M. Kim изучалась терапевтическая эффективность иАПФ у пожилых пациентов с АГ и риском переломов. Результаты исследования показали, что у пациентов, принимавших иАПФ, был достоверно ниже риск возникновения перелома по сравнению с пациентами, не принимавшими иАПФ (ОШ=0,73; 95% ДИ – 0,59–0,91). В исследовании была установлена значительная связь между применением иАПФ и снижением частоты переломов, что подчеркивает потенциальную клиническую полезность применения иАПФ в качестве профилактической стратегии у пожилых пациентов, подверженных риску остеопоротических переломов [65].

К ЛП с доказанным положительным эффектом на костную ткань также относят тиазидные диуретики. Замечено, что у пациентов с АГ наблюдаются изменения в обмене Са, наиболее частыми из которых являются увеличение его экскреции с мочой, снижение уровня ионизированного Са в крови, приводящее к увеличению продукции ПТГ, что в конечном итоге отражается на количестве и качестве костной ткани. Тиазидные диуретики, повышая реабсорбцию Са почечными канальцами, разрывают этот «порочный круг», что способствует сохранению МПКТ [66].

Проведенные работы выявили более высокие показатели МПКТ у пациентов, находящихся на терапии ЛП из группы тиазидных диуретиков. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе, принимающих в течение 2 лет гидрорхлортиазид 50 мг/сут,

отмечалась более высокая МПКТ предплечья по сравнению с группой плацебо [67]. Способность тиазидных диуретиков предотвращать переломы продемонстрирована в когортном исследовании с участием 7891 пациента старше 55 лет, в котором лечение гидрохлортиазидом в течение 1 года сопровождалось статистически значимым снижением риска переломов бедра (ОШ=0,46; 95% ДИ – 0,21–0,96) по сравнению с лицами, не получавшими эти ЛП. Следует отметить, что через 4 мес после прекращения терапии риск переломов вернулся к уровню, соответствовавшему таковому до лечения [68].

Последние исследования показали, что снижение риска остеопоротических переломов у пациентов, принимающих тиазидные диуретики, возможно, вызвано не только увеличением МПКТ, но и повышением других показателей, определяющих прочность костей, таких как показатель трабекулярной кости (TBS-шкала). Полученные результаты исследования могут свидетельствовать о том, что снижение риска переломов у пациентов, принимающих тиазидные диуретики, объясняется увеличением КМ, а не улучшением микроархитектуры кости. С другой стороны, изменения в микроархитектуре кости могут быть не обнаружены с помощью TBS-шкалы, и, возможно, потребуются более сложные методы для изучения потенциального влияния тиазидных диуретиков на микроархитектуру кости [69].

Имеются данные о повышении уровня Са в крови у пациентов с АГ на фоне терапии антагонистом Са верапамилом [70], а также снижении уровня кальцитонина плазмы при лечении нифедипином [71]. Другие авторы не выявляли каких-либо изменений показателей кальций-фосфорного обмена и маркеров костного метаболизма при лечении ЛП данной группы [72]. Датскими исследователями описано небольшое, но достоверное снижение риска любых переломов (ОШ=0,94; 95% ДИ – 0,91–0,96) и переломов бедра (ОШ=0,93; 95% ДИ – 0,87–0,99) при лечении антагонистами Са [73].

Единичные исследования описывают положительное влияние на костную ткань ЛП из группы нитратов. В фармакоэпидемиологическом исследовании типа «случай-контроль» прием нитратов ассоциировался со снижением риска любых переломов на 11% (ОШ=0,89; 95% ДИ – 0,86–0,92), а также переломов бедра на 15% (ОШ=0,85; 95% ДИ – 0,79–0,92) [74].

Влияние амлодипина на МПКТ и механические свойства кости при остеопении, вызванной орхихэктомией, у самцов крыс изучали Н. Zivna и соавт. Авторы отмечали, что длительный прием амлодипина не оказывает негативного влияния на метаболизм и плотность костной ткани [75].

Результаты исследования М.М. Mengel и соавт. показали, что применение амлодипина ускоряет заживление переломов, стимулируя формирование костной ткани, ремоделирование костной мозоли и активность остеокластов [76].

Таким образом, ЛП базисной терапии ССЗ не оказывают негативного влияния на костную ткань. Кроме того, многие из них положительно воздействуют на костный обмен и прочность костной ткани.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Наряду с применением лекарственной терапии немаловажным является немедикаментозное лечение. Физические упражнения, такие как ходьба, бег, теннис, танцы, занятия на тренажерах, способствуют укреплению костно-суставного аппарата, так как умеренная механическая нагрузка усилива-

ет анаболические процессы, характеризующиеся увеличением активности остеобластов и уменьшением костной резорбции остеокластами. Истощающие физические нагрузки, напротив, могут приводить к преждевременной потере МПКТ.

К профилактике ОП также относится рациональная организация труда и отдыха. Так, Y. Qian и соавт. в своем исследовании показали, что работа в ночную смену коррелирует с более высоким риском развития ОП у взрослого населения США. Работа в ночную смену была связана со статистически значимым уменьшением общего объема позвоночника по Т-показателям у женщин в возрасте старше 50 лет [77].

Также важно исключение вредных привычек, к которым относятся курение и злоупотребление алкоголем. Курение ухудшает всасывание Са, кроме того у курящих женщин наблюдается более низкий уровень эстрогенов, они раньше вступают в климакс. Злоупотребление спиртным приводит к снижению костной плотности. Алкоголизм увеличивает риск переломов из-за потери КМ, недостатка питательных веществ [78, 79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У современного врача есть все возможности для адекватного лечения пациентов с ОП. Стоит помнить, что при выборе терапии пациентов с ОП следует учитывать не только клинические особенности и степень тяжести заболевания, но и наличие коморбидной патологии.

Данные исследований по основным базисным ЛП для лечения ССЗ показали отсутствие их влияния при взаимодействии с ЛП для лечения ОП, за исключением ацетилсалициловой кислоты. Многие из них оказывают позитивное влияние на костную ткань. Нередко это имеет определяющее значение, поскольку хорошая комплаентность терапии является важнейшим фактором ее клинической эффективности.

Лечение ОП предполагает прием препаратов Са и витаминов D в разумных дозировках. В связи с этим пациентам можно рекомендовать остеобиотики Остеомед Форте, Остео-Вит D₃ и Остеомед, которые обладают анаболическим действием на костную и мышечную ткани, а также снижают риск кальциемии мягких тканей, в том числе коронарных артерий.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359–81. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
2. Tański W., Kosiorowska J., Szymańska-Chabowska A. Osteoporosis – risk factors, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (9): 3557–66. DOI: 10.26355/eurev_202105_25838
3. 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; 24 (1): 155–68 [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu. et al. Osteoporosis in the Russian Federation: Epidemiology, medical, social and economic aspects of the problem (literature review). *Travmatologija i ortopedija Rossii.* 2018; 24 (1): 155–68 (in Russ.)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
4. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L. et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16: 609. DOI: 10.1186/s13018-021-02772-0
5. Добровольская О.В., Торощова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. *Современная ревматология.* 2016; 10 (3): 29–34 [Dobrovol'skaya O.V., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: the cost of treatment during the first year after the fracture. *Sovremennaya revmatologiya.* 2016; 10 (3): 29–34 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
6. Li K., Wang X.F., Li D.Y. et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 2443–52. DOI: 10.2147/CIA.S157523

7. Di Somma C., Scarano E., Barrea L. et al. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (11): 2482. DOI: 10.3390/ijms18112482
8. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol.* 2018; 149 (4): 305–12. DOI: 10.1007/s00418-018-1648-y
9. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Остеопороз: лечение и профилактика. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 38: 15 [Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Borkakova E.V. et al. Osteoporosis: treatment and prevention. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in combination with drugs for the treatment of osteoporosis, extra-skeletal effects. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2013; 38: 15 (in Russ.)].
10. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? *РМЖ.* 2011; 12 (19): 720–2 [Ershova O.B., Belova K.Yu., Nazarova A.V. Calcium and vitamin D: how much we know about them? *RMJ.* 2011; 12 (19): 720–2 (in Russ.)].
11. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина.* 2014; 9: 12–8 [Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Vitamin D metabolism and ways of implementation of its basic functions. *Practicheskaya Medicina.* 2014; 9: 12–8 (in Russ.)].
12. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. М., 2015 [Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, prevention. М., 2015 (in Russ.)].
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Russian clinical guidelines. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russ.)].
14. Салунов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внескелетные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет.* 2018; 4: 90–9 [Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A., Kurbanova V.V. Bone and extra-bone effects of vitamin D, as well as the possibility of drug correction of its deficiency. *Medical Council.* 2018; 4: 90–9 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99
15. Aspenberg P., Schilcher J., Fahlgren A. Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bonewith remodelling at the crack. *Acta Orthop.* 2010; 81 (4): 460–2. DOI: 10.3109/17453674.2010.492766
16. Rizzoli R., Akesson K., Bouxsein M. et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 373–90. DOI: 10.1007/s00198-010-1453-5
17. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2021; 24 (2): 4–47 [Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021; 24 (2): 4–47 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/osteo12930
18. Kobayashi T., Morimoto T., Ito K. et al. Denosumab vs. bisphosphonates in primary osteoporosis: a meta-analysis of comparative safety in randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2024; 35 (8): 1377–93. DOI: 10.1007/s00198-024-07118-0
19. Sutton E.E., Riche D.M. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother.* 2012; 46 (7–8): 1000–9. DOI: 10.1345/aph.1Q543
20. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. и др. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (4): 80–9 [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Machekhina L.V. et al. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Obesity and metabolism.* 2019; 16 (4): 80–9 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet10052
21. Струков В., Елистратов Д., Кислов А. и др. Остеопороз в гериатрической практике. *Врач.* 2018; 29 (6): 26–30 [Strukov V., Elistratov D., Kislov A. and others. Osteoporosis in geriatric practice. *Vrach.* 2018; 29 (6): 26–30 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-06-05
22. Сычев Д.А. Полипрагматизм в клинической практике: проблемы и решения. М., 2016 [Sychev D.A. Polypragmatism in clinical practice: problems and solutions. М., 2016 (in Russ.)].
23. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] [State Register of medicinal products [Electronic resource] (in Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
24. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (02.07.2021) [Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations. 2021–2022–2023 (07/02/2021) (in Russ.)].
25. Донцева Е.А., Потупчик Т.В., Гаскич И.В. и др. Применение препаратов витамина D с учетом витамин D-дефицитных состояний. *Врач.* 2024; 35 (4): 32–5 [Dontseva E.A., Potupchik T.V., Gatskikh I.V. et al. The use of vitamin D preparations taking into account vitamin D-deficient conditions. *Vrach.* 2024; 35 (4): 32–5 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2024-04-06
26. Saag K.G., Pannaciuoli N., Geusens P. et al. Denosumab vs risenedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a 24-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (7): 1174–84. DOI: 10.1002/art.40874
27. Liu C.L., Lee H.C., Chen C.C. et al. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2017; 40 (3): E146–57. DOI: 10.25011/cim.v40i3.28394
28. Wang Y.K., Qin S.Q., Ma T. et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (21): e6970. DOI: 10.1097/MD.0000000000006970
29. Kendler D.L., Marin F., Zerbini C.A.F. et al. Effects of teriparatide and risenedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10117): 230–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2
30. Gaal J., Bender T., Varga J. et al. Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *Rheumatol Int.* 2009; 30 (1): 25–31. DOI: 10.1007/s00296-009-0892-9
31. Дефицит витамина D. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, 2021 [Vitamin D deficiency. Clinical recommendations. Russian Association of Endocrinologists, 2021 (in Russ.)].
32. Haghighi A., Samimaghani H., Gohardehi G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7 (3): 210–3.
33. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M. et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104: 1595–622. DOI: 10.1210/je.2019-00221
34. Noe E.B., Chon S.J., Kim M.K. et al. Associations between dietary calcium intake with prevalence of metabolic syndrome and changes in bone mineral density among Korean population. *Maturitas.* 2015; 81 (1): 171. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.210
35. Xiao Q., Murphy R.A., Houston D.K. et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (8): 639–46. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3283
36. Myung S.K., Kim H.B., Lee Y.J. et al. Calcium Supplements and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 368. DOI: 10.3390/nu13020368
37. Méndez-Sánchez L., Clark P., Winzenberg T.M. et al. Calcium and vitamin D for increasing bone mineral density in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 1 (1): CD012664. DOI: 10.1002/14651858
38. Елистратов Д.Г. Применение биорегулирующих остеопротекторов в пожилом возрасте для снижения лекарственной нагрузки при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Медицинская сестра.* 2022; 24 (3): 41–6 [Elistratov D.G. The use of bioregulatory osteoprotectors in the elderly to reduce the drug load in diseases of the musculoskeletal system. *Meditsinskaya sestra.* 2022; 24 (3): 41–6 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25879979-2022-03-08
39. Струков В.И., Виноградова О.П., Сергеева-Кондраченко М.Ю. и др. Иммуноterapia постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно-суставной системы на фоне гормональной недостаточности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10 (2): 47–55 [Strukov V.I., Vinogradova O.P., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu. et al. Immunotherapy of postmenopausal osteoporosis and other osteoarticular diseases against the background of hormonal deficiency. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2022; 10 (1): 47–55 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-47-55
40. Струков В.И., Елистратов Д.Г., Вихрев Д.В. и др. Диагностика и терапия постменопаузального остеопороза в клинической практике. *Врач.* 2022; 33 (7): 54–8 [Strukov V.I., Elistratov D.G., Vikhrev D.V. et al. Diagnosis and therapy of postmenopausal osteoporosis in clinical practice. *Vrach.* 2022; 33 (7): 54–8 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2022-07-10
41. Струков В.И., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Виноградова О.П. и др. Коморбидный пациент с остеопорозом на приеме у врача. Какие факторы необходимо учитывать в подборе терапии. *Медицинский алфавит.* 2023; 18: 34–8 [Strukov V.I., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu., Vinogradova O.P. et al. Comorbid patient with osteoporosis at doctor's appointment. What factors should be considered in selection of therapy. *Medical alphabet.* 2023; 18: 34–8 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-18-34-38
42. Джоунс О., Струков В., Кислов А. В и др. Коморбидный остеопороз: проблемы и новые возможности диагностики (ч. 1). *Врач.* 2017; 10: 23–7 [Jones O., Strukov V., Kislov A. et al. Comorbid osteoporosis: Problems and new diagnostic possibilities (part 1). *Vrach.* 2017; 10: 23–7 (in Russ.)].
43. Джоунс О., Струков В., Кислов А. и др. Коморбидный остеопороз: проблемы и новые возможности терапии (ч. 2). *Врач.* 2017; 11: 49–53 [Jones O., Strukov V., Kislov A. et al. Comorbid osteoporosis: problems and new possibilities of therapy (part 2). *Vrach.* 2017; 11: 49–53 (in Russ.)].
44. Струков В.И., Катюшина Ю.Г. Остеомед – эффективный регулятор минеральной плотности костей при лечении сенильного остеопороза. *Поликлиника.* 2013; 1 (1): 90–1 [Strukov V.I., Katyushina Yu.G. Osteomed is an effective regulator of bone mineral density in the treatment of prussic osteoporosis. *Poliklinika.* 2013; 1 (1): 90–1 (in Russ.)].
45. Трифонов В., Елистратов Д.Г. Рекомендации по лечению остеопороза в условиях коморбидности и полипрагматизма с помощью препарата Остеомед Форте и фитопрепаратов. *Врач.* 2018; 29 (5): 87–8 [Trifonov V., Elistratov D.G. Recommendations for the treatment of osteoporosis in conditions of comorbidity and polypragmatism using Osteomed Forte and phytopreparations. *Vrach.* 2018; 29 (5): 87–8 (in Russ.)].
46. Прохоров М., Кислов А., Елистратов Д. и др. Влияние остеомеда на консолидацию переломов костей. *Врач.* 2016; 2: 68–9 [Prokhorov M., Kislov A., Elistratov D. et al. Effect of Osteomed on consolidation of bone fractures. *Vrach.* 2016; 2: 68–9 (in Russ.)].
47. Majeska R.J., Minkowitz B., Bastian W. et al. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblastlike cell line. *J Orthop Res.* 1992; 10: 370–84. DOI: 10.1002/jor.1100100310
48. Yang S., Nguyen N.D., Center J.R. et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Bone.* 2011; 48 (3): 451–5. DOI: 10.1016/j.bone.2010.10.170
49. Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S. et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA.* 2004; 292 (11): 326–32. DOI: 10.1001/jama.292.11.326
50. Tokar A., Gulcan E., Tokar S. et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. *TJPR.* 2009; 8 (2): 181–6. DOI: 10.4314/tjpr.v8i2.44528

51. Rejnmark L. Cardiovascular Drugs and Bone. *Curr Drug Saf.* 2008; 3: 178–84. DOI: 10.2174/157488608785699469
52. Sakou T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone.* 1998; 22: 591–603. DOI: 10.1016/s8756-3282(98)00053-2
53. Chung YS., Lee M.D., Lee S.K. et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (3): 1137–42. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6476
54. Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000; 355 (9222): 2218–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02408-9
55. Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (8): 990–8. DOI: 10.1007/s00198-004-1793-0
56. Chamani S., Liberale L., Mobasheri L. et al. The role of statins in the differentiation and function of bone cells. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51 (7): e13534. DOI: 10.1111/eci.13534
57. Zhao J., Yang H., Chen B. et al. The skeletal renin-angiotensin system: A potential therapeutic target for the treatment of osteoarthritic diseases. *Int Immunopharmacol.* 2019; 72: 258–63. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.04.023
58. Hiruma H., Hiruma Y., Inoue F. et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J Endocrinol.* 1998; 156 (3): 543–50. DOI: 10.1677/joe.0.1560543
59. Lynn H., Kwok T., Wong S.Y. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone.* 2006; 34 (4): 584–8. DOI: 10.1016/j.bone.2005.09.011
60. Chen X.F., Li X.L., Liu J.X. et al. Inhibition on angiotensin-converting enzyme exerts beneficial effects on trabecular bone in orchidectomized mice. *Pharmacol Rep.* 2018; 70 (4): 705–11. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.02.008
61. Mo C., Ke J., Zhao D. et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2020; 38 (6): 772–9. DOI: 10.1007/s00774-020-01132-y
62. Holloway-Kew K.L., Betson A.G., Anderson K.B. et al. Fracture Risk and Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers. *Calcif Tissue Int.* 2022; 111 (4): 396–408. DOI: 10.1007/s00223-022-01004-9
63. Kutlu Z., Bilen A., Celik M. et al. The relationship of telmisartan with sclerostin in the osteoporosis model induced by ovariectomy in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2021; 73 (12): 1693–702. DOI: 10.1093/jpp/rgab123
64. Rianon N., Ambrose C.G., Pervin H. et al. Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors protects against bone loss in African-American elderly men. *Arch Osteoporos.* 2017; 12 (1): 94. DOI: 10.1007/s11657-017-0387-3
65. Kim K.M., Hwang E.J., Lee S. et al. The impact of Renin Angiotensin System Inhibitors on bone fracture risk: a nationwide nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024; 25 (1): 3. DOI: 10.1186/s12891-023-07102-5
66. Perez-Castrillon J.L., Justo I., Silva J. et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens.* 2003; 17: 107–10. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001520
67. Raid I.R., Ames R.W., Orr-Walker B.J. et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2000; 109: 362–70. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00510-6
68. Schoofs M., Klift M., Hofman A. et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 476–82. DOI: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00010
69. Van der Burgh A.C., Oliai Araghi S., Zillikens M.C. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. *Bone.* 2020; 138: 115475. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115475
70. Alberts M.M., Johnson W., Vivian V. et al. Chronic use of calcium channel blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. *Bone.* 1991; 12 (1): 39–42. DOI: 10.1016/8756-3282(91)90053-1
71. Zofkova I., Kanchaeva R.L. The effect of nifedipine on serum parathyroid and calcitonin in postmenopausal women. *Life Sciences.* 1995; 57: 1087–96. DOI: 10.1016/0024-3205(95)02054-m
72. Zacharieva S., Shigarminova R., Nachev E. et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003; 25 (3): 209–13. DOI: 10.1358/mf.2003.25.3.769642
73. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens.* 2006; 24 (3): 581–9. DOI: 10.1097/01.hjh.0000203845.26690.cb
74. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide cause-control study. *J Bone Miner Res.* 2006; 21 (11): 1811–7. DOI: 10.1359/jbmr.060804
75. Zivna H., Gradošová I., Zivny P. et al. Effects of Amlodipine on Bone Metabolism in Orchidectomized Spontaneously Hypertensive Rats. *Pharmacology.* 2018; 102 (1–2): 67–73. DOI: 10.1159/000489666
76. Menger M.M., Merscher B., Scheuer C. et al. Amlodipine accelerates bone healing in a stable closed femoral fracture model in mice. *Eur Cell Mater.* 2021; 41: 592–602. DOI: 10.22023/eCM.v041a38
77. Qian Y., Mao J. The association between night shift work and osteoporosis risk in adults: A cross-sectional analysis using NHANES. *Heliyon.* 2024; 10 (6): e28240. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28240
78. Yeo J.H., Kim M.T. Association of weight, smoking, and alcohol consumption with age at natural menopause. *J Women Aging.* 2023; 35 (4): 343–53. DOI: 10.1080/08952841.2022.2050157
79. Tin S.T., Smith-Byrne K., Ferrari P. et al. Alcohol intake and endogenous sex hormones in women: meta-analysis of cohort studies and Mendelian randomization. *Res Sq [Preprint].* 2023; rs.3.rs-3249588. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3249588/v1

PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN COMORBID PATIENTS

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Tutynin**¹; **A. Pronkina**²; **M. Monina**³; Associate Professor **E. Kireeva**³, Candidate of Medical Sciences

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Penza state University

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

The article analyzes the effectiveness of existing drugs for the treatment and prevention of osteoporosis. The role of calcium and vitamin D in bone tissue homeostasis is shown. Special attention is paid to one of the urgent pharmacological and therapeutic problems – polypragmasia associated with comorbidity. Research data demonstrate that drugs for the basic therapy of cardiovascular diseases do not have undesirable interactions with drugs for the treatment of osteoporosis and, in general, many of them have a positive effect on bone metabolism and bone strength. One of the solutions to the problems associated with the treatment of osteoporosis may be the use of biologically active additives Osteomed, Osteo-Vit D₃, Osteomed Forte.

Key words: therapy, osteoporosis, comorbidity, polypragmasia, Osteomed, Osteo-Vit D₃, Osteomed Forte.

For citation: Potupchik T., Veselova O., Tutynin A. et al. Prevention and treatment of osteoporosis in comorbid patients. *Vrach.* 2024; 35 (8): 13–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-08-03>

Об авторах/About the authors: Potupchik T.V. ORCID: 0000-0003-1133-4447; Veselova O.F. ORCID: 0000-0002-6126-665X; Pronkina A.A. ORCID: 0000-0003-0168-2683



РОССИЙСКИЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ
САММИТ

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО

02–04
ОКТАБРЯ
2024

ОРГАНИЗАТОРЫ

