

# Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ

Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

Контакты: Андреев Дмитрий Николаевич; dna-mit8@mail.ru

Contacts: Dmitry Andreev; dna-mit8@mail.ru

Поступила: 22.12.2020  
Принята: 26.01.2021

**Цель исследования** — систематизация данных о частоте и риске переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом.

**Методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar до октября 2020 года. В финальный анализ отбирались публикации, содержащие информацию по общему размеру выборки, количеству пациентов с хроническим панкреатитом, количеству человек в контрольных группах и числу больных с переломами в основной и контрольной группах.

**Результаты.** В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 2 025 918 человек (18 844 пациента с хроническим панкреатитом, 2 007 074 человека — контроль). Обобщенная частота переломов у пациентов с хроническим панкреатитом составила 14,09% (95% ДИ: 5,877–25,098). Была выявлена значительная гетерогенность результатов ( $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 99,58\%$ ). Хронический панкреатит значительно повышал риск развития переломов в сравнении с контролем (отношение шансов (ОШ) 2,819; 95% ДИ: 1,855–4,282;  $I^2 = 97,14\%$ ). При исключении из анализа двух исследований с широким 95% ДИ (менее 150 пациентов с хроническим панкреатитом в каждом) обобщенная частота переломов составила 9,25% (95% ДИ: 1,930–21,221;  $I^2 = 99,74\%$ ).

**Заключение.** Метаанализ продемонстрировал, что хронический панкреатит является фактором риска переломов. Учитывая данную ассоциацию, целесообразно включать денситометрию в рутинные алгоритмы обследования пациентов с хроническим панкреатитом, а также своевременно назначать таким больным лечение по поводу остеопороза.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, остеопороз, переломы, нутритивный статус, витамин D, заместительная ферментная терапия

**Для цитирования:** Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):56–61.

## PREVALENCE AND RISK OF BONE FRACTURES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS: META-ANALYSIS

Dmitriy N. Andreev, Igor V. Maev, Yuri A. Kucheryavyy

**Aim:** to systematize data on the frequency and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis.

**Methods.** MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar through October 2020 were searched to identify studies evaluating the prevalence of bone fractures in chronic pancreatitis. For the final analysis, publications with detailed descriptive statistics (total sample size, number of patients with chronic pancreatitis, number of control persons, number of patients with fractures in groups) were selected, allowing the resulting data to be included in the meta-analysis.

**Results.** The final analysis included 6 studies involving 2 025 918 people (18 844 patients with chronic pancreatitis; 2 007 074 — control subjects). The generalized incidence of fractures in patients with chronic pancreatitis was 14.09% (95% CI: 5.877–25.098). There was significant heterogeneity between the results ( $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 99.58\%$ ). Chronic pancreatitis significantly increases the risk of fractures in comparison with control subjects with OR 2.819 (95% CI: 1.855–4.282;  $I^2 = 97.14\%$ ). With the exclusion from the analysis of 2 studies with a wide 95% CI (less than 150 patients with chronic pancreatitis in each), the pooled fracture frequency was 9.25% (95% CI: 1.930–21.221;  $I^2 = 99.74\%$ ).

**Conclusion.** This meta-analysis demonstrated that CP is a risk factor for fractures. Considering this association, it is advisable to include densitometry in the routine examination algorithms for patients with chronic pancreatitis, as well as to correct osteoporosis in this category of patients in time.

**Keywords:** chronic pancreatitis, osteoporosis, fractures, nutritional status, vitamin D, enzyme replacement therapy

**For citation:** Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):56–61 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-56-61

Хронический панкреатит (ХП) — это прогрессирующее фибровоспалительное заболевание поджелудочной железы, ведущее к необратимым патоморфологическим изменениям органа с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности, что существенно влияет на качество жизни пациентов [1, 2]. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХП

в различных выборках варьирует приблизительно от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения, тогда как общая заболеваемость составляет 9,62 случая (95% ДИ: 7,86–12,00) на 100 000 населения в год [3–5]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, изменение паттерна питания пациента (в сторону редукции), а также характерное усиление абдоминальной боли

после еды в комплексе постепенно ведут к формированию мальнутриции у пациентов с ХП [6–8].

На фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы, обусловленной ХП, нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамин D, дефицит которого может наблюдаться у каждого второго больного [9–11]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП несколько выше, чем в общей популяции [11, 12]. При этом известно, что дефицит витамина D является значимым фактором риска различных патологических изменений опорно-двигательной системы, включая остеопороз (ОП) [13, 14]. ОП – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани [15, 16]. Социальная значимость ОП определяется его последствиями – переломами при минимальной травме, опосредующими существенные материальные затраты системы здравоохранения и высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность [16]. Летальность, ассоциированная с остеопоротическими переломами, колеблется от 15 до 30%, что соответствует аналогичным показателям для рака молочной железы и инсульта [17, 18]. Согласно метаанализу S.N. Duggan и соавт. [19], распространенность ОП среди пациентов с ХП составляет 23,4% (95% ДИ: 16,6–32,0), что значительно выше, чем в общей популяции, где, по приблизительным оценкам, ОП страдают 200 млн человек (около 2,63% населения мира) [20]. В двух ранних ретроспективных когортных исследованиях с применением регистров больных было показано, что риск переломов у пациентов с ХП примерно в 2 раза выше, чем в контроле [21, 22]. Вместе с тем метаанализов, обобщающих распространенность и риск переломов у пациентов, страдающих ХП, в настоящее время в литературе нет.

**Целью** настоящего метаанализа является систематизация данных о распространенности и риске переломов у пациентов с хроническим панкреатитом.

## Методы

### Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar до октября 2020 года. В вышеуказанных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска в базе

MEDLINE/PubMed использовались следующие комбинации ключевых слов: «pancreatitis [Title] fractures [Title/Abstract]» или «pancreatitis [Title] fracture [Title/Abstract]». Дополнительно проводился поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club; EPC), Британского общества гастроэнтерологов (The British Society of Gastroenterology; BSG). В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

### Критерии отбора исследований

В метаанализ включались релевантные работы с подробной описательной статистикой, опубликованные в периодических рецензируемых изданиях и в сборниках конгрессов.

### Экстракция данных

Два исследователя (А.Д.Н. и К.Ю.А.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, страна, методология формирования когорты пациентов с ХП, общий размер выборки, количество пациентов с ХП, количество лиц в контрольных группах, количество больных с переломами в этих группах. Любые разногласия разрешались консенсусом.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты переломов у пациентов с ХП (в процентах) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и критерия  $I^2$ . При  $p < 0,05$  и  $I^2 > 50$  констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи воронкообразной диаграммы рассеяния, а также корреляционного теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера.

## Результаты

### Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 36 работ для последующего анализа. 24 из них были исключены, так как они не являлись оригинальными исследованиями (4 – обзоры; 4 – экспериментальные исследования;

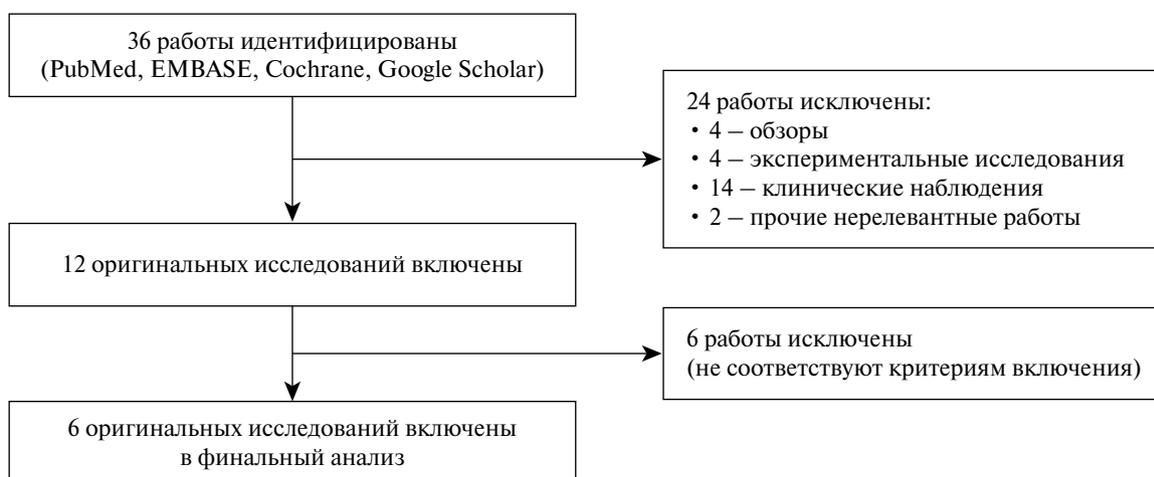


Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Автор, год	Страна	Критерии формирования когорты пациентов с ХП	Количество пациентов с ХП	Количество лиц в контрольной группе
Tignor A.S. et al., 2010 [21]	США	Экстракция из базы данных информации о пациентах с диагнозом ХП (МКБ-9 – 577.1)	3192	1 436 699
Bang U.C. et al., 2014 [22]	Дания	Экстракция материалов из базы данных (МКБ-10 – K86.0)	11 972	119 720
Haas S. et al., 2015 [23]	Германия	Клинические проявления и визуализационные признаки ХП	50	нет
Munigala S. et al., 2016 [24]	США	Экстракция материалов из базы данных (МКБ-9 – 577.1)	3257	450 655
Rana F. et al., 2018 [25]	Великобритания	Экстракция материалов из базы данных (диагноз ХП)	134	нет
Kanakis A. et al., 2020 [26]	США	Визуализационные признаки и/или патоморфологические маркеры ХП	239	нет

14 – клинические наблюдения; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 12 публикаций детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 6 из них были исключены (рис. 1). Оставшиеся 6 оригинальных исследований, отвечающих критериям, были включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [13, 15–20].

**Характеристика включенных исследований**

В итоговый анализ было включено 6 работ (табл. 1) с участием 2 025 918 человек (18 844 – пациенты с ХП; 2 007 074 – контроль), выполненных в США (3) [21, 24, 26], Дании (1) [22], Германии (1) [23] и Великобритании (1) [25]. В 4 исследованиях при формировании когорты пациентов с ХП использовались базы данных (регистры пациентов) [21, 22, 24, 26], в 3 представлена частота переломов в контрольной группе [21, 22, 24].

**Частота переломов у пациентов с ХП**

Обобщенная частота переломов у пациентов с ХП составила 14,09% (95% ДИ: 5,877–25,098) (рис. 2). При анализе использовалась модель случайного эффекта, т. к. была выявлена значительная гетерогенность результатов ( $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 99,58\%$ ). ХП значительно повышал риск развития переломов в сравнении с контролем, отношение шансов (ОШ) 2,819 (95% ДИ: 1,855–4,282;  $I^2 = 97,14\%$ ). При исключении из анализа 2 исследований с широким ДИ (менее 150 пациентов с ХП в каждом) частота переломов составила 9,25% (95% ДИ: 1,930–21,221;  $I^2 = 99,74\%$ ).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи воронкообразной диаграммы рассеяния, теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии

Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения было исключено по результатам теста Бегга – Мазумдара ( $p = 0,3476$ ) и теста регрессии Эггера ( $p = 0,5654$ ).

**Обсуждение**

В настоящее время ОП рассматривается как глобальная проблема, социальная и экономическая значимость которой обусловлена закономерным исходом прогрессивного снижения плотности костной ткани – повышенным риском переломов костей и ассоциированным с ним увеличением частоты инвалидности и легальности в популяции [15, 27, 28]. В мире ежегодно регистрируется около 9 млн связанных с ОП переломов, приводящих к большим материальным затратам в области здравоохранения [16, 28, 29]. Одним из значимых факторов риска ОП являются хронические заболевания пищеварительной системы, включая ХП [29–31]. Развивающийся при ХП прогрессирующий воспалительный процесс приводит к фиброзным и атрофическим изменениям поджелудочной железы с формированием экзокринной и эндокринной недостаточности [1, 2]. ОП регистрируется примерно у каждого четвертого пациента с ХП, что значительно повышает риск переломов костей у таких больных [19, 31, 32].

В проведенных к настоящему времени исследованиях частота переломов у пациентов с ХП варьирует в широком

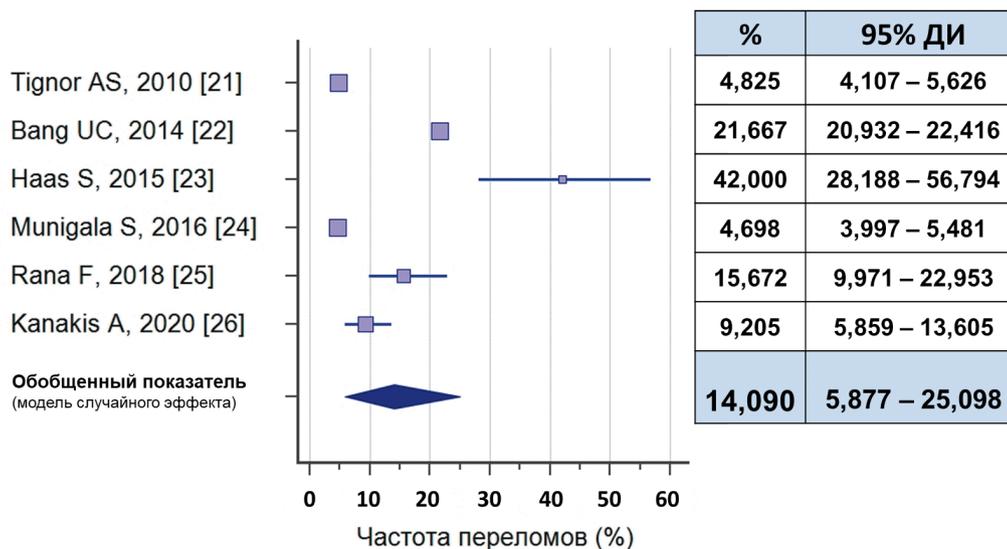


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая частоту переломов у пациентов с ХП

диапазоне – от 4,7 до 42% [21–26]. Настоящий метаанализ, включающий результаты 6 таких работ, продемонстрировал, что обобщенная частота переломов у пациентов с ХП составила 14,09% (95% ДИ: 5,877–25,098). При этом ХП значительно повышает риск развития переломов в сравнении с контролем: ОШ=2,819 (95% ДИ: 1,855–4,282). В целом эти данные соответствуют результатам раннего метаанализа, продемонстрировавшего, что распространенность ОП как главного фактора риска переломов среди пациентов с ХП высока и составляет 23,4% (95% ДИ: 16,6–32,0) [19].

Причины тесной ассоциации между ХП, остеопорозом и его осложнениями (переломами костей) носят, по-видимому, мультифакториальный характер. Так, хроническое воспаление поджелудочной железы характеризуется высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствующих интенсификации ремоделирования костной ткани [29, 31]. В исследовании S.N. Duggan и соавт. [33] уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ХП был выше, чем в контроле, и это повышение статистически значимо ассоциировалось с пониженной минеральной плотностью костной ткани. Для ХП и ОП характерны общие факторы риска, такие как табакокурение и прием алкоголя [31]. S. Munigala и соавт. [24] выявили ассоциации между ХП и риском переломов у курящих лиц (ОШ=1,97), а также у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (ОШ=2,30). В работе U.C. Bang и соавт. [22] риск переломов был значительно выше у пациентов с алкогольной этиологией ХП в сравнении с другими этиологическими вариантами заболевания (относительный риск – 2,0 и 1,5 соответственно;  $p < 0,0001$ ). Вместе с тем одним из основных факторов риска ОП и ассоциированных с ним осложнений, включая переломы костей, у пациентов с ХП является экзокринная недостаточность поджелудочной железы и ассоциированная с ней мальабсорбция с нарушением всасывания жирорастворимых соединений [31]. Так, дефицит витамина D наблюдается у 53% пациентов с ХП, а витамина К – у 63% [9]. Витамин D вносит значительный вклад в минерализацию костей, способствуя усвоению кальция и фосфора в кишечнике, а также реабсорбции кальция в дистальных канальцах почек [34]. В свою очередь, витамин К способствует потенцированию дифференцировки остеобластов в остециты, а также ингибированию процесса остеокластогенеза [35]. По данным S.N. Duggan и соавт. [33], у пациентов с ХП дефицит витамина D встречался значительно чаще, чем в контроле ( $p=0,026$ ), и ассоциировался с низкой минеральной плотностью костной ткани. В проспективном исследовании S. Stigliano и соавт. [32] дефицит витамина К ассоциировался с повышенным риском ОП у пациентов мужского пола с ХП (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,31–2,14).

В целом ОП и ассоциированные с ним переломы костей являются распространенными осложнениями ХП, значимость которых часто недооценивается практикующими специалистами. Учитывая данную ассоциацию, целесообразно включать денситометрию в рутинные алгоритмы обследования пациентов с ХП, а также своевременно назначать им лечение по поводу ОП. Согласно последним европейским рекомендациям, для раннего выявления ОП у пациентов с ХП целесообразно регулярно проводить денситометрию с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и определять уровень 25-ОН витамина D [36]. Необходимость периодического скрининга пациентов с ХП на наличие ОП

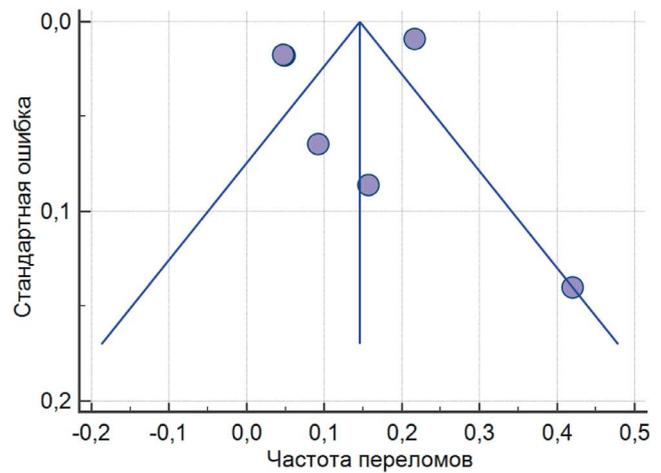


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения

и дефицита жирорастворимых витаминов также постулируется в последних американских рекомендациях [2].

Хроническая мальабсорбция и мальнутриция, ведущие к снижению минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХП, должны корректироваться использованием пищевых добавок с витамином D и кальцием, а также заместительной ферментной терапией (ЗФТ) с применением препаратов панкреатина [26, 29, 31]. Именно компенсация абсолютного дефицита панкреатических ферментов на фоне применения ЗФТ является единственно возможным путем коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы и профилактики мальнутриции [36–38]. Эффективность ЗФТ в разрешении признаков панкреатической недостаточности и нивелировании синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП подтверждена двумя независимыми метаанализами [39, 40]. В проспективном исследовании S. Naas и соавт. [23] у пациентов с ХП, которые получали ЗФТ, регистрировались более высокие показатели минеральной плотности костной ткани чем у больных, которые ее не получали ( $p < 0,05$ ). В работе Т.В. Бидеевой и соавт. долгосрочная ЗФТ (8–12 месяцев) без таргетной нутритивной поддержки привела к статистически значимому повышению среднего уровня витамина D в группе пациентов с ХП и нарушениями нутритивного статуса с 10,6 (95% ДИ: 32,8397–38,9603) до 17,1 нг/мл (95% ДИ: 12,0166–23,6232;  $p < 0,0003$ ) [41]. Эти данные показывают, что ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции у пациентов с ХП способствует повышению уровня витамина D и тормозит развитие ОП [41, 42].

В нашей работе имеются несколько недостатков. Во-первых, включенные в метаанализ исследования представлены небольшим пулом работ, выполненных в ограниченном количестве стран (США, Дания, Великобритания, Германия). Во-вторых, большинство проанализированных работ представлены крайне небольшими исследованиями или регистрами, что затрудняет объективизацию точной частоты переломов по их локализации, тогда как данные регистров не всегда позволяют выделить именно остеопоротические переломы. Настоящий метаанализ представляет собой первую работу, обобщившую результаты различных исследований по распространенности и риску переломов костей у пациентов с ХП. Необходимы дальнейшие крупные специально спланированные

исследования более гомогенного характера для верификации результатов, полученных в данном метаанализе.

### Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что ХП является фактором риска переломов, преимущественно остеопоротического генеза. Учитывая данную ассоциацию, целесообразно включать денситометрию в рутинные алгоритмы обследования пациентов с ХП, а также своевременно назначать им лечение по поводу ОП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499–512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):322–339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
- Kucheryavyu YuA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122–132. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
- Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Бидеева ТВ. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2): 81–89. [Maev IV, Kucheryavyi YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(2):81–89 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89
- Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267–7275. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(3):238–242. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008
- Бидеева ТВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Маев ИВ. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет*. 2019;3:156–160. [Bideyeva TV, Andreev DN, Kucheryavyu YA, Maev IV. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3:156–160 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-156-160
- Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvike M, Waldthaler A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(6):988–994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008
- Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016;16(5):800–806. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010
- National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2014. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
- Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):140–150. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
- Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Торопцова НВ, Алексеева ЛИ, Бирюкова ЕВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. [Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017; 63(6): 392–426. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl2017636392-426
- Adams AL, Shi J, Takayanagi M, Braghin D, Gatti D, Vilei MT, et al. Ten-year hip fracture incidence rate trends in a large California population, 1997–2006. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):373–376. doi: 10.1007/s00198-012-1938-5
- Gheita TA, Hammam N. Epidemiology and awareness of osteoporosis: a viewpoint from the Middle East and North Africa. *Int J Clin Rheumatol*. 2018;13(3):134–147.
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O’Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219–228. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
- Vijayakumar R, Busselberg D. Osteoporosis: An under-recognized public health problem. *J Local Glob Health Sci*. 2016;(1). doi: 10.5339/jlghs.2016.2
- Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2680–2686. doi: 10.1038/ajg.2010.325
- Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen J-E. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):320–326. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.031
- Haas S, Krins S, Knauerhase A, Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*. 2015;16(1):58–62. doi: 10.6092/1590-8577/2898
- Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, Conwell DL. Chronic pancreatitis and fracture: A retrospective, population-based veterans administration study. *Pancreas*. 2016;45(3):355–361. doi:10.1097/MPA.0000000000000381
- Rana F, Bekkali N, Charnley R, et al. Is metabolic bone disease routinely tested for in chronic pancreatitis? *Gut*. 2018;67:A157.
- Kanakis A, Vipera K, Papachristou GI, Brand RE, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Bone health assessment in clinical practice is infrequently performed in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(6):1109–1114. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.396
- Sietsema DL. Fighting the epidemic: Bone health and osteoporosis. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(2):193–202. doi: 10.1016/j.cnur.2020.02.002
- Somersalo A, Paloneva J, Kautiainen H, Lönnroos E, Heinänen M, Kiviranta I. Increased mortality after lower extremity fractures in patients <65 years of age. *Acta Orthop*. 2016;87(6):622–625. doi: 10.1080/17453674.2016.1210533

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

29. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2020;8(9):1574–1579. doi: 10.12998/wjcc.v8.i9.1574
30. Oh HJ, Ryu KH, Park BJ, Yoon BH. Osteoporosis and osteoporotic fractures in gastrointestinal disease. *J Bone Metab*. 2018;25(4):213–217. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.213
31. Barkin JA, Barkin JS. Chronic pancreatitis and bone disease. *J Clin Densitom*. 2020;23(2):237–243. doi: 10.1016/j.jocd.2019.08.004
32. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: A prospective multicentre study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(10):197. doi: 10.1038/s41424-018-0066-8
33. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O’Keane M, McKenna M, Gaffney P, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):336–345. doi: 10.1038/ajg.2014.430
34. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):585–591. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002
35. Palermo A, Tuccinardi D, D’Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism*. 2017;70:57–71. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.032
36. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(8):847–854. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016
37. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105–113. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;89(2):105–113. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113
38. Маев ИВ, Бидеева ТВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Буеверов АО. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):81–85. [Maev IV, Bideeva TV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bueverov AO. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018;90(8):81–85 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890881-85
39. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al; Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354–1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529
40. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(55):94920–94931. doi: 10.18632/oncotarget.21659
41. Бидеева ТВ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Шах ЮС, Лобанова ЕГ, и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):30–35. [Bideeva TV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Shah YS, Lobanova EG, et al. The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020;92(1):30–35 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000488
42. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Самсонов АА, Андреев ДН. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65–72. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2013;85(2):65–72 (In Russ.)].

**Андреев Д.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Маев И.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

**Кучерявый Ю.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>