

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

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 24 №2 2021
2021 VOL. 24 ISS. 2

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Главный редактор

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

Зам главного редактора

д.м.н. профессор Марова Евгения Ивановна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5450

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66
e-mail: lskripnikova@gnicpm.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатные Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 29.09.2021 г.

Подписано в печать 03.11.2021 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
20794 – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.
включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 24, №2

Апрель-Июнь

2021

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

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

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Белая Ж.Е., д.м.н. (Москва, РФ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

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

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

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

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

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

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

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль А.В., д.м.н., проф. (Москва)

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

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

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

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

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

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Е.В. Бирюкова, И.И. Дедов, Л.К. Дзеранова, О.М. Драпкина, А.В. Древаль, Т.А. Дубовицкая, Е.Н. Дудинская, О.Б. Ершова, Н.В. Загородний, О.Б. Илюхина, Дж.А. Канис, И.В. Крюкова, О.М. Лесняк, Е.О. Мамедова, Л.А. Марченкова, Г.А. Мельниченко, Л.В. Никанкина, О.А. Никитинская, А.В. Петряйкин, Е.А. Пигарова, С.С. Родионова, Л.Я. Рожинская, И.А. Скрипникова, Н.В. Тарбаева, О.Н. Ткачева, Н.В. Торопцова, Л.Я. Фарба, Т.Т. Цориев, Т.О. Чернова, С.В. Юренева, О.В. Якушевская ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА	4	Belaya Z.E., Belova K.Y., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M., Dreval A.V., Dubovitskaya T.A., Dudinskaya E.N., Ershova O.B., Zagorodniy N.V., Ilyukhina O.B., Kanis J.A., Kryukova I.V., Lesnyak O.M., Mamedova E.O., Marchenkova L.A., Mel'nichenko G.A., Nikankina L.V., Nikitinskaya O.A., Petryaikin A.V., Pigarova E.A., Rodionova S.S., Rozhinskaya L.Y., Skripnikova I.A., Tarbaeva N.V., Tkacheva O.N., Toroptsova N.V., Farba L.Y., Tsoriev T.T., Chernova T.O., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. FEDERAL CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
И.А. Скрипникова, О.В. Косматова, В.Е. Новиков, М.А. Мягкова, В.Н. Шишкова ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНОСУМАБА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ И РАЗЛИЧНЫМИ СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	48	Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Myagkova M.A., Shishkova V.N. EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF DENOSUMAB IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS AND VARIOUS CONCOMITANT DISEASES

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА



© Ж.Е. Белая^{1*}, К.Ю. Белова^{2,3}, Е.В. Бирюкова⁴, И.И. Дедов¹, Л.К. Дзеранова¹, О.М. Драпкина⁵, А.В. Древал⁶, Т.А. Дубовицкая¹, Е.Н. Дудинская⁷, О.Б. Ершова³, Н.В. Загородний⁸, О.Б. Илюхина⁹, Дж.А. Канис¹⁰, И.В. Крюкова⁶, О.М. Лесняк¹¹, Е.О. Мамедова¹, Л.А. Марченкова¹², Г.А. Мельниченко¹, Л.В. Никанкина¹, О.А. Никитинская¹³, А.В. Петрайкин¹⁴, Е.А. Пигарова¹, С.С. Родионова⁸, Л.Я. Рожинская¹, И.А. Скрипникова⁵, Н.В. Тарбаева¹, О.Н. Ткачева⁷, Н.В. Торопцова¹³, Л.Я. Фарба¹⁵, Т.Т. Цориев¹, Т.О. Чернова¹, С.В. Юренина¹⁶, О.В. Якушевская¹⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева», Ярославль, Россия

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России – обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия

⁹ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница №2», Оренбург, Россия

¹⁰Шеффилдский университет (Центр метаболических заболеваний костей), Шеффилд, Великобритания

¹¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

¹³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹⁴ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В связи с непрерывным старением населения и увеличением количества лиц старшего и пожилого возраста остеопороз стал социально значимым заболеванием, приводя к инвалидности, повышая уровень смертности и создавая тем самым дополнительную нагрузку на систему здравоохранения.

Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован с использованием Алгоритма FRAX® среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет (A1). При наличии патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(-а), множественных переломов) в анамнезе рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости или FRAX® (B2).

Рекомендуется определение С-концевого телопептида при назначении антирезорбтивной терапии и исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) при назначении анаболической терапии пациентам, получающим лечение остеопороза, исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии (A2).

Рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение пациентам с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов (FRAX®) независимо от показателя рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (B3).

Рекомендовано устанавливать диагноз «остеопороз» и назначать терапию при снижении МПК, измеренной при DXA, на 2,5 и более стандартных отклонения по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет (A2).

Для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, остеопорозом у мужчин, глюкокортикоидным остеопорозом рекомендуется прием бисфосфонатов, деносумаба или терипаратида (A2).

Пациентам с остеопорозом без патологических переломов при достижении клинического эффекта терапии (МПК до -2,0 SD по Т-критерию в шейке бедренной кости и отсутствие новых переломов) рекомендовано на 1-2 года прекратить



терапию бисфосфонатами с последующим динамическим наблюдением (B2). Пациентам с переломами тел позвонков, бедренной кости или множественными переломами в анамнезе рекомендуется продолжать непрерывное длительное лечение остеопороза (B3).

Все препараты для лечения остеопороза рекомендуется назначать в сочетании с препаратами кальция и колекальциферола (A2).

С целью своевременного назначения терапии остеопороза и обеспечения длительного наблюдения за пациентами в возрасте 50 лет и старше с патологическими переломами для снижения риска повторных переломов рекомендуется создавать Службы профилактики повторных переломов (B2).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеопороз; остеопоротические переломы; переломы позвонков; переломы бедренной кости

FEDERAL CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

© Zh.E. Belaya^{1*}, K.Yu. Belova^{2,3}, E.V. Biryukova⁴, I.I. Dedov¹, L.K. Dzeranova¹, O.M. Drapkina⁵, A.V. Dreval⁶, T.A. Dubovitskaya¹, E.N. Dudinskaya⁷, O.B. Ershova³, N.V. Zagorodny⁸, O.B. Ilyukhina⁹, J.A. Kanis¹⁰, I.V. Kryukova⁶, O.M. Lesnyak¹¹, E.O. Mamedova¹, L.A. Marchenkova¹², G.A. Mel'nichenko¹, L.V. Nikankina¹, O.A. Nikitinskaya¹³, A.V. Petryaikin¹⁴, E.A. Pigarova¹, S.S. Rodionova⁸, L.Ya. Rozhinskaya¹, I.A. Skripnikova⁵, N.V. Tarbaeva¹, O.N. Tkacheva⁷, N.V. Toroptsova¹³, L.Ya. Farba¹⁵, T.T. Tsoriev¹, T.O. Chernova¹, S.V. Yureneva¹⁶, O.V. Yakushevskaya¹⁶

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Clinical Ambulance Hospital named after N.V. Solovyov, Yaroslavl', Russia

³Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

⁵National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁶Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

⁷Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow, Russia

⁸Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

⁹Orenburg Regional Clinical Hospital №2, Orenburg, Russia

¹⁰The University of Sheffield (Centre for Metabolic Bone Diseases), Sheffield, UK

¹¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

¹²National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

¹³Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia

¹⁴Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

¹⁵City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia

¹⁶Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

ABSTRACT. Due to continuous aging of population and increase in the number of elderly people, osteoporosis became socially significant disease leading to disability, increasing mortality and thereby putting an additional burden on the public healthcare system.

Screening to identify groups with a high probability of fracture is recommended using the FRAX® Tool for all postmenopausal women and men over 50 years old (A1). In the presence of major pathological fractures (hip, spine, multiple fractures) it is recommended to diagnose osteoporosis and prescribe treatment regardless of the results of spine and hip double X-ray absorptiometry (DXA) or FRAX® (B2).

It is recommended to evaluate C-terminal telopeptide when prescribing antiresorptive therapy and procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) when prescribing anabolic therapy to patients receiving osteoporosis treatment at baseline and 3 months after the start of therapy in order to assess the effectiveness of treatment early and adherence to the therapy (A2). It is recommended to diagnose osteoporosis and prescribe treatment to patients with high individual 10-year probability of major pathological fractures (FRAX®) regardless of the results of spine and hip DXA (B3).

It is recommended to diagnose osteoporosis and prescribe treatment with a decrease in BMD, measured by DXA, by 2.5 or more T-score standard deviations in femoral neck, and/or in total hip, and/or in lumbar vertebrae, in postmenopausal women and men over 50 years old (A2).

It is recommended to prescribe bisphosphonates, denosumab or teriparatide to prevent pathological fractures and increase BMD in patients with postmenopausal osteoporosis, osteoporosis in men, glucocorticoid-induced osteoporosis (A2).

When the clinical effect of therapy in osteoporotic patients without pathological fractures is achieved (BMD T-score > -2.0 SD in femoral neck and absence of new fractures), it is recommended to interrupt bisphosphonates therapy for 1-2 years with subsequent follow-up (B2). In patients with vertebral fractures, hip fractures or multiple fractures, it is recommended to continue ceaseless long-term treatment of osteoporosis (B3).

All drugs for the treatment of osteoporosis are recommended to be prescribed in combination with calcium and cholecalciferol (A2). In order to reduce the risk of recurrent fractures by prescribing osteoporosis therapy timely and maintaining long-term follow-up of patients over 50 years old with pathological fractures, it is recommended to create Fracture Liaison Services (B2).

KEYWORDS: Osteoporosis; osteoporotic fractures; spinal fractures; hip fractures

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Вторичный остеопороз – это остеопороз, который развивается вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств [1-3].

Минимальная травма – падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшая травма [4, 5].

Патологический, или низкотравматический (низкоэнергетический), или остеопоротический перелом – перелом, произошедший при минимальной травме, в подавляющем большинстве случаев вследствие остеопороза. Термин «**патологический перелом**» также используется для описания перелома вследствие заболевания, а не травматического воздействия, например перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, перелом вследствие болезни Педжета и т.д. Перелом вследствие остеопороза можно отнести к патологическому перелому, и этот термин используется в МКБ 10-го и 11-го пересмотров, поэтому далее для унификации будет использоваться термин «патологический перелом» [6].

Первичный остеопороз – это остеопороз, который развивается как самостоятельное заболевание [1, 2].

Тяжелый остеопороз – это остеопороз с уже имеющимся в анамнезе патологическим переломом: тела позвонка(-ов), переломом бедренной кости или множественными переломами, независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным рентгеноденситометрии.

Остеопороз, осложненный патологическим переломом – это остеопороз, осложненный патологическим переломом любой локализации, исключая переломы фаланг пальцев и костей черепа, которые не являются следствием остеопороза [3].

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [6, 7].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [1-3]. Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20-30 годам. После достижения пика до 35-40 лет костная масса остается практически неизменной, после чего начинает постепенно уменьшаться. У женщин темпы снижения МПК значительно выше, чем

у мужчин, что обусловлено дефицитом эстрогенов в период пери- и постменопаузы.

Костная ткань находится в состоянии постоянного обновления. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависят МПК, качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы. Однако дефицит эстрогенов не является единственной причиной потери МПК, как считали раньше. Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т.д. В целом все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться нарушением внутренней микроархитектоники, снижением костной массы, МПК и, как следствие, переломами при минимальной травме [2]. Так, патологические переломы на фоне остеопороза могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44% соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом [8]. В целом остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [9]. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [2, 3].

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обусловливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность.

Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости и переломы тел позвонков, но также распространены переломы других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости и т.д.) [10]. Одномоментное эпидемиологическое исследование среди городского населения России показало, что 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше ранее уже имели по крайней мере один патологический перелом, при этом наиболее распространены переломы тел позвонков [11]. Распространенность патологических переломов тел позвонков составляет около 10% у мужчин и 12,7% у женщин [9]. Частота переломов шейки бедренной кости, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 16 городах России (общая

численность населения в возрасте 50 лет и старше составила 1 749 274 человек) в 1992-1997 гг., составила 100,9 на 100 тыс. населения, при этом достоверно чаще эти переломы зафиксированы среди женщин (115,5 на 100 тыс.) по сравнению с мужчинами (77,0 на 100 тыс.), $p < 0,0001$ [8]. Частота переломов была наиболее низкой у лиц обоего пола в возрасте 50-54 года и увеличивалась плавно до возраста 65 лет, а затем был отмечен ее экспоненциальный рост, особенно выраженный у женщин. За пятилетний период регистрации переломов отмечалось увеличение частоты переломов бедренной кости как у женщин, так и у мужчин [8]. Аналогичное исследование было проведено через 11 лет (2008-2009 гг.) в четырех городах России. Оно показало, что частота переломов проксимального отдела бедренной кости уже составляет 239 случаев на 100 тыс. населения (276 и 175 случаев у женщин и мужчин соответственно). При этом у мужчин в возрасте 50-64 года она была в 2 раза выше, чем у женщин, а в возрасте 75 лет и старше эта тенденция была диаметрально противоположной [11].

Показатели смертности в течение первого года после перелома бедренной кости составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [10]. Особенно высока летальность в течение первых 6 месяцев после перелома, которая на 5-20% выше по сравнению с этим показателем у лиц того же возраста без переломов, а в некоторых городах России летальность в 8 раз превышала общегородские показатели смертности у лиц того же возраста [12]. У пациентов, перенесших патологические переломы, достоверно снижается качество жизни, которое лишь частично восстанавливается в среднем через 12-24 месяца, в зависимости от локализации перелома [12]. Так, среди лиц, выживших после перелома бедренной кости, каждый третий утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в длительном постоянном уходе. Восстановление качества жизни у выживших пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедренной кости, происходит в среднем через 2 года и зависит от того, было ли проведено оперативное лечение.

Перелом дистального отдела предплечья – один из наиболее распространенных переломов при падении с высоты собственного роста. По данным эпидемиологического исследования в России частота его составляла 426 на 100 тыс. населения, превышая частоту перелома бедренной кости в 3-7 раз у мужчин и 4-8 раз у женщин и достоверно превалируя у женщин.

При этом за пятилетний период отмечалось достоверное увеличение частоты переломов любой локализации, особенно у пациентов, которые уже перенесли перелом [8].

Усредненная стоимость 1 года лечения остеопороза, осложненного переломом, составляла 61 151 рубль, при этом наиболее дорогостоящим является лечение пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, а наименее затратным – при переломе дистального отдела предплечья [13]. С учетом эпидемиологических данных о частоте патологических переломов пересчет на население России в возрасте 50 лет и старше показал, что только прямые медицинские затраты на лечение патологических переломов пяти основных локализаций за один год могут достигать около 25 млрд рублей, при

этом затраты на лечение пациентов с переломами тел позвонков, которые в популяции встречаются примерно у 10% населения в возрасте 50 лет и старше, почти в два раза превышают стоимость лечения пациентов с переломом бедренной кости в масштабах страны [13].

Сравнительное исследование социальных и экономических последствий перелома шейки бедренной кости и инфаркта миокарда [14] показало, что при одинаковых затратах на лечение этих двух заболеваний пациенты с переломом имеют существенно более низкое качество жизни, обусловленное в первую очередь отсутствием оперативного лечения или плохой реабилитацией и, как следствие, хроническим болевым синдромом и двигательными нарушениями.

С учетом прогнозируемого роста продолжительности жизни в России в ближайшие годы будет наблюдаться рост случаев патологических переломов. Так, например, к 2035 году у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин – на 43% [15].

Таким образом, высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений – переломов, развитие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности и способности к самообслуживанию определяют важность данной проблемы для здравоохранения Российской Федерации.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

M81.0 – Постменопаузальный остеопороз.

M81.8 – Другие остеопорозы.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание без выявленной иной причины снижения прочности скелета, занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет [1-3, 16]. К первичному остеопорозу также относится идиопатический остеопороз, который развивается у женщин до менопаузы и мужчин до 50 лет, и ювенильный остеопороз, который диагностируется у детей (до 18 лет). Идиопатические и ювенильные формы первичного остеопороза редки.

Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных средств, то есть имеется конкретная причина, приводящая к остеопорозу (Таблица 1). В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5% у женщин и 20% у мужчин [16].

Возможно развитие смешанного характера остеопороза. Например, при приеме глюкокортикоидов у женщин в постменопаузе вследствие серьезного соматического заболевания, которое само по себе может приводить к развитию вторичного остеопороза. В данном случае очень сложно выделить первопричину снижения прочности костей скелета.

Таблица 1. Состояния, заболевания и препараты, способные приводить к развитию вторичного остеопороза [1, 2, 16].

Факторы образа жизни
Избыток витамина А
Выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела
Нарушения питания:
• низкое потребление кальция
• дефицит витамина D
• переизбыток соли в рационе
Генетические заболевания
Муковисцидоз
Синдром Элерса-Данло
Болезнь Гоше
Болезни накопления гликогена
Гемохроматоз
Гомоцистинурия
Гипофосфатазия*
Синдром Марфана
Болезнь «стальных волос» (болезнь Менкеса) – нарушение транспорта меди
Несовершенный остеогенез*
Семейная дизавтономия (синдром Рейли-Дея)
Порфирия
Гипогонадные состояния
Нечувствительность к андрогенам
Нервная анорексия
Аменорея атлетов
Гиперпролактинемия
Пангипопитуитаризм
Преждевременная менопауза (<40 лет)
Синдромы Тернера и Клайнфельтера
Эндокринные нарушения
Акромегалия
Эндогенный гиперкортицизм
Сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа
Гиперпаратиреоз*
Тиреотоксикоз
Желудочно-кишечные нарушения
Целиакия
Желудочный шунт
Хирургические вмешательства на ЖКТ
Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК))
Мальабсорбция
Панкреатит
Первичный билиарный цирроз
Гематологические нарушения
Гемофилия
Лейкемия и лимфомы
Моноклональные гаммапатии
Множественная миелома
Серповидноклеточная анемия
Системный мастоцитоз
Талассемия

Ревматологические и аутоиммунные заболевания

Анкилозирующий спондилит
 Другие ревматические и аутоиммунные заболевания
 Ревматоидный артрит
 Системная красная волчанка

Неврологические и костно-мышечные факторы риска

Эпилепсия
 Множественный (рассеянный) склероз
 Мышечная дистрофия
 Болезнь Паркинсона
 Повреждение спинного мозга
 Инсульт

Другие состояния и заболевания

СПИД/ВИЧ-инфекция
 Хроническая обструктивная болезнь легких
 Амилоидоз
 Хронический метаболический ацидоз
 Застойная сердечная недостаточность
 Иммобилизация
 Алкоголизм
 Терминальная почечная недостаточность
 Гиперкальциурия
 Идиопатический сколиоз
 Посттрансплантационная костная болезнь
 Саркоидоз

Лекарственные средства

Алюминий (в составе антацидов)
 Антикоагулянты (гепарин натрия**)
 Противосудорожные препараты
 Противоопухолевое средство – гонадотропин-рилизинг гормона аналог
 Барбитураты
 Противоопухолевые гормональные препараты – ингибиторы ароматазы
 Медроксипрогестерон** (пременопаузальная контрацепция)
 Глюкокортикостероиды (≥ 5 мг/сут преднизолон** или эквивалентной дозы в течение ≥ 3 месяца)
 Лития карбонат, циклоспорин** и такролимус**
 Метотрексат**
 Парентеральное питание
 Ингибиторы протонного насоса
 Антидепрессанты
 Пиоглитазон и росиглитазон
 Гормоны щитовидной железы (супрессивные дозы, длительно)

Примечание. *Несовершенный остеогенез, гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз относятся к метаболическим заболеваниям с преимущественным поражением скелета, и поэтому они могут рассматриваться как самостоятельные заболевания.

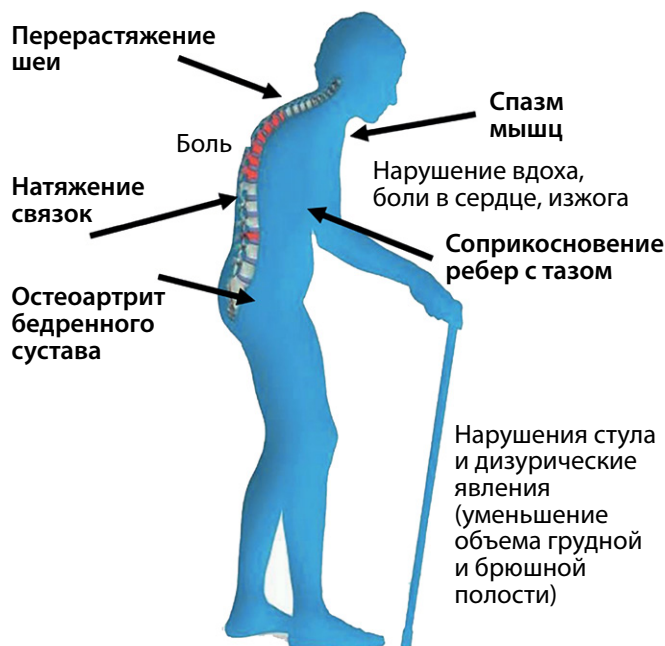


Рис. 1. Клинические проявления множественных компрессионных деформаций тел позвонков

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеопороз до развития патологического перелома не имеет клинических проявлений. В отличие от остеопороза, патологический перелом в остром периоде часто имеет яркую клиническую картину. Перелом сопряжен с болью, нарушением функции и диагностируется рентгенологически врачом-травматологом, который в зависимости от характера предшествующей травмы может заподозрить остеопороз.

Отдельного внимания заслуживают клинические проявления патологических переломов тел позвонков, которые длительно могут оставаться недиагностированными. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости в спине, снижением роста, а также, в случае развития множественных компрессионных деформаций, целым рядом клинических проявлений, представленных на Рисунке 1.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза остеопороз:

1. Наличие патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(-а), множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии или расчета FRAX® (при условии исключения других заболеваний скелета).
2. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов (результат оценки FRAX® соответствует Российскому порогу вмешательства и/или превышает его) независимо от показателя рентгеноденситометрии.
3. Снижение МПК, измеренной в ходе двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA), на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедренной

кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4) у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

2.1. Жалобы и анамнез

До развития патологического перелома остеопороз не имеет клинических проявлений. В связи с этим на этапе сбора жалоб и анамнеза в первую очередь необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool).

- Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов **рекомендован** с использованием Алгоритма FRAX® среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [15, 17-24].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Ввиду высокой распространенности остеопороза и патологических переломов в старших возрастных группах [1-3], тяжелых инвалидизирующих последствий патологических переломов, высоких затрат на лечение перелома и последующую реабилитацию [9-13] оправдано проводить скрининг для выявления пациентов с высоким риском переломов среди всего населения старше 50 лет. Для подтверждения эффективности алгоритма FRAX® в качестве инструмента скрининга было проведено рандомизированное контролируемое исследование с включением когорты из 11 580 женщин в постменопаузе, проживающих самостоятельно. Пациенты были рандомизированы на тех пациентов, среди кого проводился скрининг с использованием алгоритма FRAX® (n=6 233) и в группе высокого риска назначалась терапия, и тех, кто традиционно наблюдался у своего лечащего врача (n=6250). Наблюдение за включенными когортами в течение 5 лет показало, что активный скрининг с применением алгоритма FRAX® позволяет сократить частоту переломов бедра на 28% (ОР 0,72-0,89), $p=0,0002$, по сравнению с традиционным наблюдением [17].

Факторы риска для основных патологических переломов и для перелома бедренной кости, включенные в алгоритм FRAX®, были выявлены по результатам 12 проспективных когортных исследований во многих географических регионах с использованием первичных баз данных [6, 25], что определяет высокую степень доказательности применения алгоритма. Наблюдение составило приблизительно 250 000 пациенто-лет среди 60 000 мужчин и женщин, в ходе которых было зарегистрировано более 5000 переломов [25]. Каждый включенный в алгоритм FRAX® фактор риска повышает вероятность переломов независимо от МПК, но может быть совмещен с измерением МПК у индивидуального пациента [3, 6, 25]. Ключевые факторы риска патологических переломов, доказавшие свой независимый вклад, сведены в Приложении Г1.

В настоящее время нет рандомизированного исследования использования инструмента скрининга у мужчин. Однако риск переломов, как и лечение остеопороза у мужчин, определяется так же, как и у женщин: на основании исследований, подтверждающих эффективность по суррогатному критерию. Валидизация алгоритма FRAX® у мужчин осуществлялась, в частности, в проспективном исследовании CaMos [21]. Средняя предсказанная вероятность переломов у мужчин с включением МПК для основных патологических переломов не отличалась значимо от полученной

в ходе исследования: предсказанная 5,4%, полученная 6,4% (95% ДИ 5,2-7,5%). Схожие результаты были получены в большом Канадском исследовании в провинции Манитоба [22], в Великобритании [19] и Норвегии [20]. Таким образом, алгоритм FRAX®, откалиброванный на основании национальных исследований переломов проксимальных отделов бедренной кости, предсказывает риск, сопоставимый с частотой переломов при учете различных групп риска. При калибровании алгоритма FRAX® учитываются данные перелома бедра у мужчин и женщин, а также частота летальных исходов в стране, поэтому любая страна при калибровке алгоритма включает мужчин и женщин.

В ходе опроса с использованием алгоритма FRAX® наряду с другими факторами риска врач уточняет наличие перелома в анамнезе. При положительном ответе на этот вопрос необходимо уточнить локализацию перелома и характер травмы [6].

- При наличии патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(-а), множественных переломов) в анамнезе **рекомендовано** устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости или FRAX® (при условии исключения других заболеваний скелета) [2, 3, 6, 26-37].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Патологический перелом является ключевым осложнением остеопороза, который объединяет снижение костной массы и нарушение микроархитектоники, в то время как рентгеновская денситометрия отражает только снижение МПК и является одним из факторов риска переломов. Независимо от МПК, возраста и других клинических факторов риска, рентгенологически подтвержденные переломы тел позвонков (даже если они совершенно бессимптомны), переломы бедренной кости и других крупных костей скелета являются признаком изменения структуры и снижения прочности кости и значимым предиктором новых переломов тел позвонков и других костей скелета [3, 9, 26-28], поэтому наличие перелома при минимальной травме достаточно для установления диагноза «остеопороз» и назначения лечения в международных клинических рекомендациях по остеопорозу [2, 3, 6]. Назначение препаратов для лечения остеопороза во многих исследованиях было основано на данных о снижении МПК. Многие исследования, в том числе мета-анализы, показали, что противопереломная эффективность у лиц с предшествующими переломами не зависит от исходной МПК [29-34]. Однако необходимым условием установки диагноза «остеопороз» является исключение других метаболических заболеваний скелета [2].

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам (женщины в постменопаузе и мужчины старше 50 лет) **рекомендуется** проводить физикальное обследование, включающее измерение роста, оценку формы грудной клетки и осанки, наличия складок кожи на задней поверхности спины для выявления клинических признаков компрессионных переломов тел позвонков [1-3].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При фиксации результатов роста необходимо уточнить максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. При снижении роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(-ые) перелом(-ы) тел(а) позвонка(-ов).

Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков. Эти физикальные признаки не отличаются у мужчин и женщин.

При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью асприямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков.

Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки представлены на Рисунке 1 и являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков.

Кроме того, при физикальном обследовании следует обращать внимание на наличие симптомов заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу (Табл. 1), которые достаточно специфичны для каждой патологии.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Исследование уровня биохимических параметров крови: исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), исследование уровня неорганического фосфора в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня глюкозы в крови **рекомендуется** проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом «остеопороз», а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета [38-43].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Результаты лабораторного исследования позволяют установить другую причину повышенной хрупкости скелета и уточнить противопоказания к назначению той или иной терапии (например, гипокальциемия является противопоказанием к назначению БФ и деносу-маба**, гиперкальциемия и повышение щелочной фосфатазы являются противопоказанием для назначения терипаратида** и т.д.). Когортные исследования показывают, что до 15-30% пациентов могут иметь другие заболевания, приводящие к остеопорозу или усугубляющие его течение [40-42]. Лабораторные исследования следует повторять при неэффективности терапии ввиду возможности развития сочетанных заболеваний или дефицита витамина D, как причин недостаточного ответа на лечение [2, 43].

Общие и более специфические лабораторные методы для дифференциальной диагностики остеопороза и других метаболических заболеваний скелета сведены в Приложении А3.2 [1-3, 16]. Например, выявление синдрома гиперкальциемии предполагает целый ряд

обследований для уточнения причины этого состояния. Наиболее часто диагностируется гиперпаратиреоз, но синдром гиперкальциемии может наблюдаться и при тиреотоксикозе, множественной миеломе, болезни Педжета, метастатическом поражении скелета и т.д.

- Общий (клинический) анализ крови **рекомендуется** проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом «остеопороз», а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета [38–42].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: При первичном остеопорозе общий (клинический) анализ крови не имеет специфических изменений. Выявление анемии и повышенного СОЭ позволяет заподозрить другие заболевания, приводящие к снижению прочности скелета или причину вторичного остеопороза (Табл. 1 и Приложение А3.2).

- Рекомендуется** определение С-концевого телопептида в крови, и/или исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови (маркера резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии соответственно) пациентам, получающим лечение остеопороза, исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Достаточно оценивать один маркер, но в одной и той же лаборатории [44–51].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Костное ремоделирование происходит в течение всей жизни человека с целью адаптации костной ткани к нагрузкам, репарации повреждений, а также для поддержания минерального гомеостаза. Основные биохимические маркеры костного ремоделирования, которые наиболее оправдано определять в клинической практике, сведены в Таблице 2.

До 50% случаев неэффективности терапии обусловлено недостаточной приверженностью пациентов, что включает в себя не только отказ от приема препарата, но и несоблюдение режима и правил приема таблетированных бисфосфонатов (БФ) или ежедневных инъекций терипаратида**. Снижение маркеров костной резорбции у пациентов, получающих БФ, коррелировало с прибавкой МПК и в ряде случаев независимо определяло снижение риска переломов [52–56]. Также повышение P1NP в ответ на терапию терипаратидом** является предиктором прироста МПК [57]. Исследование маркеров в ходе терапии позволяет отследить приверженность к лечению. Мета-анализ 171 063 пациентов, которые наблюдались в течение 1–2,5 лет, показал 46%-ное снижение риска переломов у пациентов с хорошей

комплаентностью по сравнению с теми, кто не в полной мере выполнял рекомендации врача [58]. Оправдано исследовать уровень маркеров костного ремоделирования исходно и затем через 3 месяца терапии, ожидая как минимум 30%-ное изменение [59]. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом о необходимости дополнительного обучения или смены терапии. В условиях отсутствия возможности проведения рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости маркеры костного ремоделирования могут служить суррогатным критерием эффективности терапии. Ввиду биологической вариативности оптимально исследовать маркеры костного ремоделирования в одно и то же время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя [60]. Необходимо отметить, что маркеры костного ремоделирования, в том числе костеобразования, повышаются после перелома, и их повышение может сохраняться до 6 месяцев; при этом может не наблюдаться их дальнейшего повышения при терапии анаболическим агентом.

- Определение С-концевого телопептида коллагена в крови и/или исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови в верхней четверти референсного интервала **рекомендуется** оценивать как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией [50, 61–66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Имеются убедительные доказательства, что высокие показатели маркеров костного ремоделирования предсказывают более быструю потерю костной ткани [61–64, 67], хотя не существует точки вмешательства для индивидуального пациента. Фармакоэкономическое исследование с применением модели Маркова показало, что лечение алендроновой кислотой** у женщин с остеопенией с уровнем маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референсного интервала экономически эффективно [66]. Некоторые специалисты считают обоснованным использовать маркеры для мониторинга состояния пациента после отмены терапии. Хотя наблюдение пациентов после отмены алендроновой кислоты**, ризедоновой кислоты и золедроновой кислоты** не выявило зависимости между повышением маркеров ремоделирования и повышением риска переломов [68–70], мониторинг маркеров костного ремоделирования после отмены терапии дает представление о присутствии терапевтического агента в костной ткани, механизме его действия. Необходимо отметить, что ни одно из исследований отмены препарата не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы выявить связь между повышением маркеров костного ремоделирования и риском переломов.

Таблица 2. Биохимические маркеры костного ремоделирования.

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови	Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче
Остеокальцин в крови	*С-концевой телопептид коллагена 1 типа (β -crosslaps, CTX) в крови
*N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови	N-концевой телопептид в моче

Примечание. *N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа и С-концевой телопептид коллагена 1 типа считаются наиболее стабильными маркерами, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов [48–50].

- **Не рекомендуется** использовать маркеры костного ремоделирования для прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента, а также выбора типа терапии (антирезорбтивной или анаболической) [71-73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: На сегодняшний день не существует отработанной точки вмешательства для одного лабораторного набора и/или одного маркера костного ремоделирования для определения риска перелома у женщин в постменопаузе, хотя известно, что уровень маркеров костного ремоделирования повышается в постменопаузе, и это отражает потерю костной массы [61-65]. По результатам исследований не было выявлено зависимости между уровнем маркеров костного ремоделирования исходно и степенью эффективности алендроновой кислоты** для предупреждения переломов или прибавки МПК [71]. Близкий результат был получен в исследовании ризедоновой кислоты [72]. Эффективность препаратов не определяется исходным уровнем маркеров. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе (ГКО), несмотря на снижение маркеров костеобразования, лечение БФ является эффективным для предупреждения переломов; при постменопаузальном остеопорозе, особенно после перелома, уровень маркеров может быть повышен, тем не менее, терипаратид*** эффективен для предупреждения новых переломов. Таким образом, маркеры костного метаболизма являются только дополнительным фактором риска при принятии решения о терапии и не могут влиять на выбор терапии по механизму действия. Практическим специалистам **не рекомендуется** устанавливать первичный диагноз остеопороза на основании любых лабораторных исследований [2, 3]. Первичный остеопороз диагностируется только на основании патологического перелома, снижения МПК или совокупности факторов риска [2, 3, 6]. На основании лабораторных исследований исключаются другие метаболические заболевания скелета, приводящие к симптомокомплексу повышенной хрупкости скелета и потери МПК, то есть лабораторные исследования проводятся с целью дифференциальной диагностики. При нормальных результатах первых тестов более детальное исследование, как правило, не требуется, и повторный диагностический поиск проводится в случае появления новых симптомов или неэффективности лечения.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Наличие единственного перелома тела позвонка повышает риск последующих переломов позвонков в 3-5 раз, а риск переломов бедренной кости и другой локализации – в 2-3 раза [29]. Выявление компрессионного перелома тела позвонка является показанием к медикаментозному лечению остеопороза с целью уменьшения риска последующих переломов [74].

- **Рекомендовано** проведение стандартной рентгенографии позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4-L5) в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел позвонков у следующих категорий пациентов:

- с болевым синдромом в спине [75];
- с длительно некомпенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа или на инсулинотерапии [76];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- со снижением роста на 4 см и более в течение жизни или на 2 см и более при регулярном медицинском контроле [77];
- принимающих глюкокортикоиды [78];
- с диагностированными переломами другой локализации [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Компрессионные переломы тел позвонков могут протекать без выраженного болевого синдрома. Кроме того, клинические проявления перелома неспецифичны и могут быть расценены как другая причина боли в спине. Вместе с тем до 20% пациентов, испытывавших патологический перелом тела позвонка, перенесут второй перелом уже в течение следующего года [71, 72]. Поэтому необходимо активное выявление компрессионных переломов тел позвонков с направлением на исследование пациентов, у которых вероятность наличия перелома высока. Клинические симптомы компрессионных переломов тел позвонков описаны в разделе физикального обследования. Применение глюкокортикоидов более 3-х месяцев и длительно некомпенсированный СД 2 типа являются наиболее значимыми факторами риска развития компрессионных переломов тел позвонков [37, 76, 79], поэтому пациенты с вышеуказанными состояниями должны быть активно обследованы. После проведения первого исследования динамический контроль необходимо проводить лишь в случаях документально подтвержденного проспективного снижения роста или при возникновении/возобновлении боли в спине или изменения осанки [37, 80-83]. Повторное рентгенологическое исследование позвоночника также рекомендовано у пациентов при принятии решения об отмене медикаментозного лечения остеопороза, так как у пациентов со свежими переломами тел позвонков прекращение приема препаратов нежелательно.

Измененные позвонки часто чередуются с малоизмененными или неизмененными позвонками (симптом «клавиш») или располагаются среди тел позвонков с близкими по значению линейными размерами их передних краев (симптом «выравнивания») [1, 84]. При первичном остеопорозе никогда не наблюдается деструктивных изменений, внутрикостных уплотнений, прерывания контуров или увеличения в объеме тел позвонков, выраженных сужений межпозвонковых дисков. В отдельных случаях при однократном обследовании нельзя точно дать оценку той или иной деформации, что требует динамического наблюдения за пациентом или более детального исследования области перелома с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [85, 86]. В качестве альтернативы рентгенологическому исследованию исходно может быть выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография позвоночника Th4-L5.

Применение рентгенологических методов визуализации позвоночника

Оценка состояния позвонков проводится с использованием рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или с применением рентгеновской морфометрии в рамках рутинной рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [83, 87]. Для

выполнения рентгенографии применяется стандартное рентгенологическое оборудование. Получение боковых рентгенограмм грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L5) отделов позвоночника требует соблюдения ряда правил [84, 88]:

- положение пациента на левом боку;
- обязательное выпрямление сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведенная по остистым отросткам, шла параллельно столу;
- использование при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания; снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;
- желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

Методы оценки переломов тел позвонков

Компрессионный перелом тела позвонка – это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка [83].

Классификация переломов 0, 1, 2 и 3 степени схематически показаны в Приложении А3.3.

Практическим специалистам **не рекомендуется** устанавливать диагноз остеопороза на основании косвенных признаков повышенной прозрачности костей скелета на стандартных рентгенограммах у пациентов без компрессионных переломов тел позвонков. В ряде случаев в заключении рентгенолога указаны признаки остеопороза при рентгенографии различных участков скелета. Основным рентгенологическим симптомом остеопороза – повышение рентгенопрозрачности костной ткани – неспецифичен и в значительной степени зависит от технических условий съемки и качества проявления рентгенограмм [1]. При отсутствии характерных компрессионных деформаций тел позвонков (компрессионных переломов) установление диагноза «остеопороз» на основании данных рентгенографии неправомерно [1]. КТ, МРТ и сцинтиграфия скелета могут рассматриваться в качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики [85, 89–92].

- **Рекомендовано** устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение пациентам (женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет) с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов (результат оценки FRAX® соответствует российскому порогу вмешательства (Рисунок 2) и/или превышает «высокую вероятность переломов» (Таблица 3) независимо от показателя рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [15, 17, 18, 93–95].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Если в ходе оценки жалоб, анамнеза, физического обследования и рентгенографии позвоночника патологические переломы не выявлены, решение о необходимости назначения терапии остеопороза принимается на основании 10-летней вероятности развития патологического перелома [3].

В результате расчета FRAX® врач получает индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедренной кости (%) и основных патологических переломов (%).

10-летняя вероятность основных низкотравматических переломов

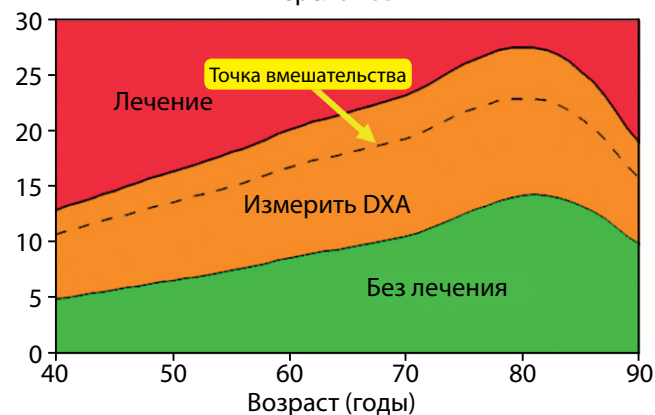


Рис. 2. Точка вмешательства FRAX®, предложенная для российской популяции по данным исследований в Ярославле и Первоуральске (ИМТ 24 кг/м², без данных по МПК).

Термин «основные патологические переломы» в данном случае объединяет клинически значимые переломы тел позвонков (то есть переломы, которые сопровождаются болью), переломы бедренной, плечевой и лучевой костей [3, 6, 16, 96].

При расчете индивидуальной 10-летней вероятности перелома алгоритм FRAX® учитывает вероятность летального исхода от других причин [6]. Вероятность патологического перелома и смертность заметно различаются в разных регионах мира [97], поэтому алгоритм FRAX® откалиброван для тех стран, где эпидемиология патологических переломов бедренной кости и уровень смертности известны [98–101].

Построенная на основании российских данных точка вмешательства [15], нижний порог вмешательства и верхний порог вмешательства сведены в Таблице 3.

Точка вмешательства была предложена Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник в городе Ярославле и городе Первоуральске [15, 102], которая затем была доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства (Рисунок 2). Необходимо отметить, что как эпидемиологические исследования, положенные в основу разработки FRAX®, так и данные проспективной когорты, на которой Российская точка вмешательства оценивалась [103], не обладают достаточной статистической мощностью, соответствующей таковой в Великобритании или в европейских странах с эпидемиологическими исследованиями на уровне страны [3]. В связи с этим лицам, у которых было рекомендовано исследование рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости по результатам FRAX® (оранжевая зона) и был выявлен остеопороз по критериям ВОЗ (Т-критерий $\leq -2,5$ SD), должно быть рекомендовано лечение остеопороза без переоценки FRAX®. Точка вмешательства одинаково определяет необходимость терапии как для женщин, так и для мужчин.

Ограничения FRAX®.

Необходимо учитывать, что FRAX® не показан для использования у молодых людей и детей. Инструмент FRAX® не был валидизирован у пациентов, ранее получавших

Таблица 3. Точка вмешательства FRAX® по 10-летней вероятности (в процентах) основных патологических переломов, эквивалентных вероятности переломов у женщин с патологическим переломом в анамнезе без других факторов риска (ИМТ = 24 кг/м²), без данных по МПК [15].

Возраст (годы)	10-летняя вероятность переломов (%)		
	Точка терапевтического вмешательства ¹	Низкая вероятность переломов ²	Высокая вероятность переломов ³
40	10,75	4,87	12,9
41	11,05	5,04	13,26
42	11,34	5,21	13,61
43	11,61	5,37	13,93
44	11,9	5,53	14,28
45	12,2	5,71	14,64
46	12,5	5,89	15
47	12,79	6,06	15,35
48	13,07	6,23	15,68
49	13,35	6,4	16,02
50	13,61	6,55	16,33
51	13,89	6,72	16,67
52	14,14	6,88	16,97
53	14,43	7,06	17,32
54	14,73	7,25	17,68
55	15,03	7,44	18,04
56	15,34	7,65	18,41
57	15,69	7,87	18,83
58	16,02	8,09	19,22
59	16,39	8,33	19,67
60	16,77	8,58	20,12
61	17,03	8,76	20,44
62	17,32	8,96	20,78
63	17,56	9,14	21,07
64	17,79	9,31	21,35
65	18,04	9,5	21,65
66	18,28	9,69	21,94
67	18,55	9,9	22,26
68	18,81	10,1	22,57
69	19,09	10,33	22,91
70	19,3	10,53	23,16
71	19,69	10,84	23,63
72	20,16	11,22	24,19
73	20,69	11,65	24,83
74	21,2	12,09	25,44
75	21,71	12,54	26,05
76	22,07	12,92	26,48
77	22,4	13,3	26,88
78	22,73	13,7	27,28
79	22,84	13,97	27,41
80	22,85	14,18	27,42
81	22,9	14,26	27,48
82	22,74	14,21	27,29
83	22,37	14,01	26,84
84	21,84	13,69	26,21
85	21,11	13,25	25,33
86	20,36	12,78	24,43
87	19,32	12,12	23,18
88	18,08	11,32	21,70
89	16,84	10,53	20,21
90	15,73	9,82	18,88

Примечания.

¹ Точка терапевтического вмешательства – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов, при котором пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска показано начинать терапию остеопороза (рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости может быть проведена только для динамической оценки эффективности лечения).

² Низкая вероятность переломов – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов, при котором (и при более низких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, и пациент не нуждается в лечении остеопороза.

³ Высокая вероятность переломов – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов, при котором (и при более высоких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, и пациент однозначно нуждается в лечении остеопороза.

или получающих на момент обращения фармакотерапию по поводу остеопороза. Однако пациенты, прекратившие прием препаратов 2 и более лет назад, могут считаться нелечеными [104]. FRAX® может быть рассчитан с включением МПК/Т-критерия в шейке бедренной кости и не учитывает МПК поясничного отдела позвоночника. ВОЗ определила, что для многих вторичных причин остеопороза риск переломов был обусловлен, прежде всего, влиянием основного заболевания на МПК [25]. По этой причине при включении МПК в шейке бедра в онлайн-расчет FRAX® отмеченные значения «вторичные причины остеопороза» автоматически инактивируются. Алгоритм оценки 10-летней вероятности переломов имеет ограничения, требующее клинического суждения врача. Так, при наличии у пациента множественных переломов риск последующих переломов будет занижен инструментом FRAX®. Таким пациентам лечение остеопороза назначается независимо от показателя FRAX®. FRAX® не учитывает дозу глюкокортикоидов, количество сигарет и количество алкоголя, а также не учитывает влияние СД 2 типа на риск переломов.

- **Рекомендуется** увеличить индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов (FRAX®) на 15% у пациентов, принимающих глюкокортикоиды в течение 3-х месяцев и более в дозе 7,5 мг/сут и более в перерасчете на преднизолон**, с целью коррекции вероятности перелома [6, 105-107].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Перерасчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов в зависимости от дозы глюкокортикоидов сведен в Таблице 4 [3].

- При проведении оценки индивидуальной 10-летней вероятности FRAX® у лиц с сахарным диабетом 2 типа **рекомендуется** провести коррекцию полученного результата, добавив дополнительный риск, ассоциированный с ревматоидным артритом (поставить «да» для данного фактора риска), или ввести результаты исследования трабекулярного костного индекса (ТКИ) [108-110].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: На основании ретроспективного исследования в провинции Манитоба и позиции рабочей группы по СД Международного фонда остеопороза были предложены поправки для применения FRAX®: при нали-

чии у пациентов СД 2 типа рекомендуется отметить «да» для ревматоидного артрита, а также ввести значение ТКИ, который лучше, чем МПК, отражает снижение качества костной ткани при СД [108, 109]. Рассматривались и другие возможности улучшения чувствительности FRAX® для выявления популяции высокого риска переломов среди пациентов с СД 2 типа, в частности уменьшение Т-критерия в шейке бедренной кости на 0,5 стандартных отклонений при введении показателя рентгеноденситометрии и увеличение возраста пациента на 10 лет. Однако было принято решение в первую очередь использовать введение дополнительного риска, сопоставимого с ревматоидным артритом или суррогатного маркера качества кости [110].

- Проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости **рекомендовано** лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов (FRAX®) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (Табл. 3 или оранжевая зона на Рисунке 2) для диагностики остеопороза [111-117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника может быть использована для следующих целей:

1. Для установки или подтверждения диагноза остеопороза согласно рекомендациям ВОЗ 1994 года (Таблица 5);
2. Для прогнозирования/расчета риска переломов в зависимости от степени снижения МПК;
3. Для наблюдения за динамикой состояния пациентов на фоне терапии или без лечения.

Скрининг всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, с использованием рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости экономически нецелесообразен, поскольку в 2-10 раз превышает стоимость лечения всех патологических переломов, поэтому единственной разумной стратегией является селективный скрининг в группах риска [81]. Ранее существовал широкий спектр показаний для проведения рентгеновской денситометрии аксиального скелета. Однако в настоящее время ключевые факторы риска переломов сведены в алгоритм FRAX® и могут

Таблица 4. Средний перерасчет 10-летней вероятности перелома бедренной кости и основных патологических переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин в зависимости от дозы глюкокортикоидов [3].

Доза	Доза в перерасчете на преднизолон** (мг/сут)	Средний перерасчет вероятности основных патологических переломов (FRAX®) на любой возраст
Переломы бедренной кости		
Средние дозы	5-7,5	Без перерасчета
Высокие дозы	≥7,5	1,20 (увеличение на 20%)
Основные патологические переломы (плечо, луч, клинически значимые переломы тел позвонков, переломы бедренной кости)		
Средние дозы	5-7,5	Без перерасчета
Высокие дозы	≥7,5	1,15 (увеличение на 15%)

Таблица 5. Диагностика остеопороза на основании снижения МПК согласно критериям ВОЗ [6] для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Определение остеопороза на основании МПК (ВОЗ), 1994 год		
Классификация	МПК	Т-критерий
Норма	В пределах 1 SD от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий -1,0 и выше
Остеопения	От 1,0 до 2,5 SD ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий от -1,0 до -2,5
Остеопороз	На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий -2,5 и ниже
*Тяжелый остеопороз	На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий -2,5 и ниже с наличием одного или более переломов

Примечание. *В настоящее время к тяжелому остеопорозу относится остеопороз с патологическим переломом бедра, тела позвонка или множественными переломами независимо от снижения МПК.

быть оценены через ресурс, доступный в Интернете. Ввиду отсутствия достаточного количества денситометров в РФ рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости рекомендуется проводить лицам со средней индивидуальной вероятностью перелома, соответствующей оранжевой зоне по FRAX® (Рисунок 2), то есть когда назначение лечения сомнительно. Использование значений МПК в сочетании с клиническими факторами риска улучшает прогнозирование переломов бедренной кости и патологических переломов в целом как у женщин, так и у мужчин [92]. Данная последовательность применения алгоритма FRAX® и проведения рентгеноденситометрии была валидизирована [25, 111, 113, 118], а стратегия терапевтического вмешательства продемонстрировала экономическую эффективность [119, 120].

• Проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости **рекомендовано** для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у пациентов с ранее установленным остеопорозом и перерывом в лечении с временным интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования [111, 121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Согласно всем проведенным исследованиям, рентгеновская денситометрия является наиболее точным методом мониторинга терапии, доказавшим связь изменений на фоне терапии со снижением риска переломов при применении зарегистрированных препаратов для лечения остеопороза, поэтому этот метод используется для динамического контроля, но не чаще 1 раза в 12 месяцев [123].

• **Рекомендовано** устанавливать диагноз «остеопороз» и назначать терапию при снижении МПК, измеренной при двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA), на 2,5 и более стандартных отклонения по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4) у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет [1-3, 6, 104, 124-132].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются [123, 132-134]:

- Костный минеральное содержание (bone mineral content, BMC) – показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей; обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см);
- МПК (минеральная плотность кости, bone mineral density, BMD) – оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см²).

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Из-за разницы в методах измерения МПК в зависимости от различий в диагностическом оборудовании наиболее приемлемым методом оценки МПК является использование Т- и Z- критериев [124].

- Т-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя от пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Рекомендуемый референсный интервал получен из базы данных третьего исследования национально-го здоровья и питания (NHANES III). Хотя существуют отдельные нормативные базы для мужчин и женщин, рекомендуется использовать единую базу данных для лиц обоих полов (NHANES III), так как при одном и том же Т-критерии риск переломов не отличается. Т-критерий, как упоминалось выше, используется для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Классификация ВОЗ по денситометрической диагностике остеопороза, предложенная в 1994 году, не пересмотрена до настоящего времени [125], последние изменения и дополнения были внесены в 2013 году [127] (Таблица 5).

- Z-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста. У женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей диагностическая классификация по Т-критерию не может быть применима. В этих группах диагностика остеопороза не должна проводиться лишь на основании денситометрических критериев. Международное общество по клинической денситометрии (ISCD) рекомендует вместо Т-критерия использовать скорректированный по этническому и расовому признаку Z-критерий, при

значениях которого $-2,0$ SD и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше $-2,0$ SD – «в пределах ожидаемых по возрасту значений» [132, 134].

Показатели денситометрии служили критерием включения в подавляющее большинство клинических исследований эффективности препаратов для лечения остеопороза, и именно в этих популяциях продемонстрирована противопереломная эффективность терапии на фоне улучшения МПК, поэтому при выявленном снижении МПК, соответствующем остеопорозу, оправдано рекомендовать существующую терапию.

- Результат расчета трабекулярного костного индекса (ТКИ), или trabecular bone score (TBS), полученный в ходе стандартной рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника, **рекомендуется** использовать для одномоментного включения в алгоритм FRAX® у пациентов, проходящих скрининг по поводу остеопороза с целью повышения чувствительности метода выявления пациентов с повышенным риском переломов [135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: По результатам мета-анализа ТКИ показал независимый вклад в предсказание риска переломов и на сегодняшний день этот показатель введен в алгоритм FRAX® для повышения чувствительности метода [109]. ТКИ – тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого цвета на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника, другими словами – не прямой показатель трабекулярной микроархитектоники [136]. Отдельной точки вмешательства, в отличие от DXA, для этого показателя не существует. Однако введение параметра позволяет улучшить чувствительность FRAX®

и учитывает недостающие данные МПК поясничного отдела позвоночника. Для женщин в постменопаузе была также разработана градация ТКИ по степени нарушения микроархитектоники: деградированная микроархитектоника – $\text{ТКИ} \leq 1,23$; частично деградированная микроархитектоника – $\text{ТКИ} > 1,23$, но $< 1,31$; и нормальная микроархитектоника – $\text{ТКИ} \geq 1,31$ [135–137]. Однако данная классификация используется в исследовательских целях и пока не может служить основанием для лечения.

Практическим специалистам **не следует** устанавливать диагноз остеопороза на основании данных ультразвуковой денситометрии, измерения МПК не аксиального скелета (например, МПК пяточной кости, лучевой кости и т.д.), а также использовать нестандартные, не одобренные производителем денситометров способы укладки пациентов (например, денситометрия лежа на боку) и другие локализации исследования МПК, измеренные при рентгеноденситометрии (например, треугольник Варда). Эти методы исследования не были валидизированы подобно стандартной двухэнергетической рентгеноденситометрии и никогда не служили основанием для включения в исследование. Кроме того, вариабельность ультразвуковых методов исследования достаточно высока [137].

Все расчеты и градации риска переломов построены на относительных показателях: стандартных отклонениях от референсной базы данных молодых здоровых женщин (пика костной массы). Референсные данные были получены для определенных зон скелета с применением установленной укладки [104, 124, 133–135]. Эти нормы не являются референсными для других зон скелета и других укладок.

2.5. Иные диагностические исследования

В Таблице 6 приведены иные диагностические техники, которые точны и высоко воспроизводимы [137].

Таблица 6. Дополнительные остеоденситометрические технологии [129].

Количественная компьютерная томография (ККТ) измеряет общую МПК: трабекулярной кости в позвоночнике и суммарную проекционную (кортикальный слой и губчатое вещество) в бедренной кости (г/см^3) – и может быть использована для определения прочности кости, в то время как периферическая ККТ (пККТ, pQCT) измеряет то же самое в предплечье или большеберцовой кости. пККТ высокого разрешения (пККТ-ВР, HR-pQCT) в лучевой и большеберцовой костях обеспечивает измерение объемной плотности, костной структуры и микроархитектоники. У женщин в постменопаузе измерение трабекулярной МПК в позвоночнике при ККТ может применяться для прогнозирования переломов тел позвонков, в то время как пККТ предплечья в дистальной трети лучевой кости возможно использовать для прогнозирования переломов бедренной кости, но не тел позвонков. Недостаточно доказательств прогностической способности в отношении переломов у мужчин. ККТ и пККТ ассоциированы с высокой лучевой нагрузкой, по сравнению с традиционной денситометрией.

Периферическая DXA измеряет МПК предплечья, пальца или пяточной кости, что может быть использовано для оценки риска переломов позвонков и в целом у женщин в постменопаузе. Однако нет оснований для установления диагноза остеопороза, пациенты должны направляться на аксиальную денситометрию. Недостаточно доказательств прогностической способности в отношении переломов у мужчин. Периферическая DXA ассоциирована с незначительной лучевой нагрузкой; не является подходящим методом мониторинга МПК после лечения.

Количественная ультразвуковая денситометрия (КУЗД, QUS) не измеряет напрямую МПК, определяя скорость звука (SOS) и/или широкополосное ослабление ультразвука (BUA) в пяточной кости, большеберцовой кости, надколеннике и других периферических локусах скелета. Сложносоставные параметры, включающие в себя SOS и BUA, могут быть использованы в клинической практике. Валидизированные КУЗД-приборы для пяточной кости позволяют прогнозировать переломы у женщин в постменопаузе (риск переломов позвонков, бедренной кости) и у мужчин в возрасте 65 лет и старше (переломы бедренной кости и внепозвоночные переломы). QUS не ассоциирована с какой-либо лучевой нагрузкой.

Трехмерное измерение МПК, производимое при количественной КТ, определяет количество минерализованной костной ткани на объем кости (г/см³). Вместе с тем Т-критерии, получаемые при применении этих технологий, не могут быть достоверно использованы в целях диагностической классификации, так как они не эквивалентны Т-критериям, полученным при DXA.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ. МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивную терапию (БФ, деносумаб**), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласты, и анаболические (терипаратид**), которые преимущественно усиливают костеобразование [10]. Ввиду сопряженности костного обмена, как правило, при уменьшении костного разрушения снижается и костеобразование, а при увеличении костеобразования постепенно увеличивается костная резорбция. Клиническая эффективность медикаментозной терапии остеопороза оценивается по снижению количества переломов и косвенно по ряду суррогатных критериев, таких как изменение МПК или маркеров костного ремоделирования. Основные эффекты препаратов для лечения остеопороза, разделенные по популяциям с различным риском патологического перелома, сведены в Приложении А3.1.

- БФ **рекомендованы** для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (алендроновая кислота**, ризедроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота**), остеопорозом у мужчин (алендроновая кислота**, ризедроновая кислота, золедроновая кислота**), глюкокортикоидным остеопорозом (ГКО) (алендроновая кислота**, ризедроновая кислота, золедроновая кислота**) [138-151].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Детальные результаты регистрационных исследований сведены в Приложении А3.1. Алендроновая кислота** снижает частоту переломов позвонков и бедренной кости в течение 3-х лет лечения у пациентов с предшествующим переломом позвонков или у пациентов с остеопорозом (Т-критерий $\leq -2,5$ SD) в области бедренной кости [138, 139]. Алендроновая кислота** также повышает МПК при остеопорозе у мужчин и ГКО у женщин и мужчин. [140, 141]. Похожие результаты и спектр показаний у ризедроновой кислоты [142-144], однако следует отметить, что у неоригинальных препаратов, доступных в РФ, может отсутствовать показание к лечению ГКО согласно официальной инструкции. Ибандроновая кислота снижает частоту развития переломов тел позвонков в течение 3-х лет, но не влияет на снижение риска внепозвоночных переломов при первичном анализе данных исследования BONE [145]. Другие дозы ибандроновой кислоты (150 мг 1 раз в месяц и 3 мг 1 раз в 3 месяца внутривенно) подтвердили свою сходную эффективность [146, 147]. Эффективность ибандроновой кислоты для предупреждения

внепозвоночных переломов была показана по данным мета-анализа [148]. Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц исследовалась при ГКО ($n = 140$; Т-критерий $> -2,0$ SD) [152] и у мужчин ($n=132$; Т-критерий $\leq -2,0$ SD в шейке бедренной кости) [153] и была эффективна для повышения МПК и снижения маркеров костного ремоделирования. Однако официально эти показания не зарегистрированы, и назначение ибандроновой кислоты при ГКО и остеопорозе у мужчин не прописано в инструкции. Золедроновая кислота** снижает частоту переломов тел позвонков (со значительным снижением риска уже за 1 год лечения), переломов бедренной кости и внепозвоночных переломов в течение 3-х лет у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка или снижением МПК в области бедренной кости, соответствующим остеопорозу [149]. Препарат продемонстрировал противопереломную эффективность для лечения остеопороза у мужчин [150], а также для повышения МПК при ГКО [151].

- Золедроновую кислоту** в дозе 5 мг 1 раз в год дополнительно **рекомендуется** назначать после хирургического лечения по поводу патологического перелома проксимального отдела бедренной кости (минимум через две недели после операции) для предупреждения новых переломов и улучшения выживаемости пациентов [152].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Инфузии золедроновой кислоты** через минимум две недели после хирургического вмешательства по поводу перелома бедренной кости у мужчин и женщин в течение 3-х лет продемонстрировали лучшую выживаемость и снижение риска новых переломов по сравнению с теми, кто получил плацебо [152].

- Золедроновая кислота** в дозе 5 мг 1 раз в 24 месяца **рекомендуется** для предупреждения потери МПК у женщин в постменопаузе с остеопенией и 1 раз в 18 месяцев для предупреждения переломов в группе женщин старше 65 лет [153, 154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Золедроновая кислота**, назначенная в режиме 1 инфузии 5 мг на 2 года терапии, продемонстрировала эффективность для повышения МПК у женщин с остеопенией [153]. Кроме того, в результате 6-летнего двойного слепого исследования с участием 2000 женщин старше 65 лет с остеопенией в бедренной кости (Total Hip и Neck Т-критерий от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD) было показано снижение риска переломов тел позвонков (отношение рисков 0,63; 95% ДИ 0,50-0,79; $p < 0,001$) и внепозвоночных переломов (отношение рисков 0,66; $p = 0,001$) у пациенток, получавших золедроновую кислоту** 5 мг внутривенно капельно 1 раз в 18 месяцев по сравнению с приемом плацебо [154].

- Деносумаб** в дозе 60 мг 1 раз в 6 месяцев **рекомендован** для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с повышенным риском переломов, при глюкокортикоидном остеопорозе, а также для предупреждения потери МПК и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию [155-164].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Эффективность деносуемаба** по данным РКИ суммирована в Приложении А3.1 (снижение риска переломов тел позвонков на 68%, бедренной кости на 40% и внепозвоночных переломов на 20% по сравнению с плацебо) [155]. В ходе исследования была обнаружена дополнительная польза препарата для предупреждения падений: 175 (4,5%) в группе лечения по сравнению с 219 (5,7%) в группе плацебо ($p = 0,02$) – , и как следствие снижение частоты ушибов: 1 в группе лечения ($<0,1\%$) по сравнению с 11 (0,3%) в группе плацебо. Повышение МПК, сходное с полученным у женщин, наблюдалось у мужчин со сниженной костной массой (+8% в L1-L4 и +3,4% в шейке бедренной кости за 2 года лечения) [156, 157]. Исследование по эффективности деносуемаба** по сравнению с ризедроновой кислотой у лиц с ГКО включало 795 мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет, получавших $\geq 7,5$ мг преднизолона** в сутки. Все включенные пациенты моложе 50 лет уже имели патологический перелом в анамнезе, среди лиц старше 50 лет были пациенты со снижением МПК $\leq -2,0$ SD по Т-критерию или переломом (независимо от МПК). Пациенты были рандомизированы для получения инъекций деносуемаба** 60 мг 1 раз в 6 месяцев или ризедроновой кислоты 5 мг ежедневно. По результатам лечения в течение 24 месяцев деносуемаб** превосходил ризедроновую кислоту в отношении увеличения МПК поясничного отдела позвоночника и МПК бедренной кости во всех измеренных зонах (за 24 месяца поясничный отдел позвоночника: деносуемаб** +6,2% против ризедроновой кислоты +1,7%, $p < 0,001$; Total Hip: деносуемаб** +3,1% против ризедроновой кислоты 0,0%, $p < 0,001$) [158].

Деносуемаб** позволял предупредить новые переломы тел позвонков у женщин, получающих терапию по поводу гормонально-зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета [159]. Кроме того, деносуемаб** был эффективен для предупреждения переломов у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы в течение 36 месяцев без метастатического поражения костей скелета (OR 0,38; 95% ДИ 0,19-0,78) [160].

- Деносуемаб** 60 мг 1 раз в 6 месяцев дополнительно **рекомендуется** назначать пациентам с остеопорозом с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейке бедренной кости, лучевой кости), пациентам с компрометированной функцией почек, а также пациентам, у которых лечение БФ было неэффективно или не удалось достичь желаемой прибавки МПК [165-173].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Распределение деносуемаба** в костной ткани в отличие от БФ не зависит от активности костного ремоделирования в момент введения препарата, что позволяет добиться сопоставимой концентрации деносуемаба** в трабекулярной и кортикальной кости и постоянного присутствия препарата в любой зоне кровоснабжения костной ткани [167, 174, 175]. Кроме того, клиренс деносуемаба**, как белковой молекулы, не зависит от функции почек [174, 175]. Деносуемаб** был более эффективен для прироста МПК при прямом сравнении со всеми БФ [166-168] и эффективно повышал МПК, будучи назначен как после БФ [169], так и после терипаратида** [170].

- Терипаратид** в дозе 20 мкг 1 раз в сутки **рекомендован** для предупреждения патологических перело-

мов и прибавки МПК у женщин в постменопаузе с компрессионными переломами тел позвонков; для лечения остеопороза у мужчин; для лечения ГКО [30, 176-179].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Клиническая эффективность терипаратида** в дозе 20 мкг 1 раз в сутки была доказана у женщин в постменопаузе с патологическими переломами тел позвонков в анамнезе независимо от исходного снижения МПК, предшествующих переломов и возраста (Приложение А3) [30, 31, 176], у мужчин со снижением МПК [177], в том числе вследствие гипогонадизма, и у пациентов с ГКО [178]. Увеличение МПК и изменение костного обмена у мужчин (437 пациентов в возрасте 30-85 лет, средний Т-критерий в шейке бедренной кости $-2,7$ SD) соответствовали увеличению МПК и изменениям маркеров костного метаболизма у женщин, что позволяет предположить аналогичное влияние терипаратида** на снижение риска переломов у мужчин [177]. Наиболее серьезное исследование эффективности терипаратида** для лечения ГКО было проведено с участием 428 женщин и мужчин в возрасте от 22 до 89 лет [178]. Пациенты были рандомизированы на тех, кто принимал терипаратид** в дозе 20 мкг ($n = 214$) и алендроновую кислоту** 70 мг ($n = 214$). Лечение терипаратидом** в течение 18 месяцев оказалось более эффективным для предупреждения переломов тел позвонков по сравнению с алендроновой кислотой** (0,6% новых переломов позвонков в группе терипаратида** по сравнению с 6,1% в группе алендроновой кислоты**, $p = 0,004$). Лучший прирост МПК был зарегистрирован на фоне применения терипаратида** по сравнению с алендроновой кислотой** (+7,2% терипаратид** vs +3,4% алендроновая кислота** в позвонках, $p < 0,001$; +3,8% терипаратид** vs +2,4% алендроновая кислота** в целом в бедренной кости, $p = 0,005$) [178]. Применение терипаратида** при ГКО было пролонгировано на 3 года, что продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность при более длительном использовании [179].

- Терипаратид** в дозе 20 мкг 1 раз в сутки **рекомендуется** использовать в качестве первой линии терапии у пациентов с остеопорозом с двумя и более компрессионными переломами тел позвонков, а также при неэффективности предшествующей терапии [179-185].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Терипаратид** был более эффективен для предупреждения переломов тел позвонков по сравнению с ризедроновой кислотой в рандомизированном контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе с двумя компрессионными переломами тел позвонков в анамнезе [182]. Через 24 месяца лечения новые переломы позвонков произошли у 28 (5,4%) из 680 пациентов в группе терипаратида** и у 64 (12,0%) из 680 пациентов в группе ризедроновой кислоты (OR 0,44, 95% ДИ 0,29-0,68; $p < 0,0001$). Клинические переломы произошли у 30 (4,8%) из 680 пациентов в группе терипаратида** по сравнению с 61 (9,8%) из 680 в группе ризедроновой кислоты (OR 0,48, 95% ДИ 0,32-0,74; $p = 0,0009$) [183]. Терипаратид** также был более эффективен по сравнению с алендроновой кислотой** для предупреждения переломов тел позвонков у лиц с ГКО [178]. Ранее была показана лучшая эффективность терипаратида для прибавки МПК и для

снижения болевого синдрома в спине по сравнению с другими БФ [183-185].

В мировой практике считается экономически оправданным использовать терипаратид** преимущественно у лиц с тяжелым остеопорозом (у пациентов с уже имеющимися переломами тел позвонков, независимо от степени снижения МПК), при неэффективности или непереносимости другой терапии остеопороза, а также лицам с высоким риском переломов и непереносимостью альтернативной терапии [2, 3]. В Российской Федерации терипаратид** введен в список ЖВНЛП и ОНЛС и назначается по решению врачебной комиссии как дорогостоящее лечение на 24 месяца.

- **Не рекомендуется** использовать стронция ранелат** в рутинной практике для лечения остеопороза ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбоэмболии [186-189].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: В 2007 и 2013-2014 гг. Европейским Медицинским Агентством в связи с появлением новой информации о нежелательных явлениях были введены ограничения на применение стронция ранелата** [186-188]. Этот препарат не рекомендован пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), цереброваскулярной болезнью, патологией периферических артерий, плохо контролируемой гипертензией и должен быть отменен при развитии сердечно-сосудистой патологии, что обусловлено повышением риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности повышением риска инфаркта миокарда на 60% (ОР 1,6; 95% ДИ 1,07-2,38). Стронция ранелат** противопоказан у пациентов с тромбозами и тромбоэмболиями, в том числе в анамнезе, а также у пациентов с факторами риска тромбообразования: постоянной или временной иммобилизацией; не рекомендуется применение стронция ранелата** у пациентов старше 80 лет, так как в этой возрастной группе риск тромбозов и тромбоэмболий значительно возрастает.

Кроме того, редкие, но тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, в некоторых случаях с летальным исходом, были связаны с применением стронция ранелата** [188].

Согласно официальной позиции регуляторных органов, решение о назначении стронция ранелата** может быть принято только у пациентов с тяжелым остеопорозом, когда ни один другой препарат для лечения остеопороза не подходит с учетом всех указанных выше ограничений. Если принято решение о назначении стронция ранелата**, необходимо мониторировать риск развития сердечно-сосудистой патологии в течение всего времени лечения и отменять препарат в случае появления симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, кожных реакций и вероятности развития тромбоза [186-189].

Продолжительность лечения остеопороза.

Последовательная и комбинированная терапия остеопороза

- Пациентам с остеопорозом без патологических переломов при достижении клинического эффекта терапии (МПК до $-2,0$ SD по Т-критерию в шейке бедренной кости и отсутствие новых переломов) **рекомендовано** на 1-2 года прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением [190-192].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Снижение МПК до $-2,5$ SD по Т-критерию является традиционным основанием для начала терапии остеопороза, и этот показатель сохраняется для возобновления терапии БФ или начала альтернативной терапии. Терапия может быть возобновлена при появлении нового принципиального фактора риска [190]. По последним данным, в ходе систематического анализа было показано, что уже через 1-2 года после отмены БФ частота переломов начинает возрастать [193], поэтому необходимость перерыва в лечении рассматривается с большей осторожностью, особенно в популяции пациентов с высоким риском переломов, у пациентов с уже имеющимися переломами в анамнезе. Если лечение остеопороза было начато в связи со снижением МПК в поясничных позвонках без снижения МПК в бедре, оправдано добиваться сопоставимого Т-критерия ($-2,0$ SD и лучше) в поясничных позвонках.

- Пациентам с переломами тел позвонков, бедренной кости или множественными переломами в анамнезе **рекомендуется** продолжать непрерывное длительное лечение остеопороза [46, 192-197].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Средняя продолжительность непрерывного лечения остеопороза с целью предупреждения переломов и повышения МПК таблетированными БФ составляет 5 лет, внутривенными БФ – 3 года [190]. Максимальный период применения БФ в условиях клинических исследований составляет 10 лет (алендроновая кислота**) [46]. Средние и максимальные периоды лечения БФ были определены на основании систематического анализа доказательных данных Американского общества исследований костей и минерального обмена (American Society for Bone and Mineral Research) [190]. При применении деносумаба** [194] стойкий ежегодный прирост МПК сохраняется в течение 10 лет во всех отделах скелета, что дает преимущество перед БФ, на фоне которых прирост МПК в шейке бедренной кости наблюдается в течение первых 2-3 лет [46, 191, 192].

- Пациентам с остеопорозом без переломов в анамнезе **рекомендуется** лечение деносумабом** до достижения МПК $-2,0$ SD по Т-критерию и выше в шейке бедренной кости, а также в поясничных позвонках; во всех случаях отмены деносумаба** необходим перевод на терапию БФ [174, 175, 195-203].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Стойкий ежегодный прирост МПК сохраняется в течение 10 лет применения деносумаба** [194] во всех отделах скелета, что дает преимущество перед БФ, на фоне которых прирост МПК в шейке бедренной кости наблюдается в течение первых 2-3 лет [46, 192].

При отмене деносумаба** через 1-3 года лечения маркеры костного обмена и МПК возвращаются к исходному состоянию через 12 месяцев, а при возобновлении лечения прибавка МПК и подавление маркеров костного ремоделирования восстанавливаются вновь [195, 196]. Данные о повышении риска переломов после отмены деносумаба** противоречивы. С одной стороны, при наблюдении пациентов в течение двух лет после отмены деносумаба** не наблюдалось повышения количества переломов

по сравнению с группой ранее леченных плацебо [196]. С другой стороны, были описаны клинические случаи спонтанных переломов тел позвонков, гиперкальциемии после отмены деносуемаба** [199, 200, 204]. Есть основания полагать, что назначение БФ после длительного применения деносуемаба** позволяет нивелировать нежелательные эффекты отмены [197, 198]. Было проведено несколько систематических анализов, и опубликованы позиции ведущих международных обществ, признавших обратимость терапевтического эффекта деносуемаба**, который в отличие от БФ не накапливается в костной ткани [197, 198]. Так как остеопороз является хроническим заболеванием, пациенты нуждаются в непрерывном лечении деносуемабом** или в переводе на альтернативную терапию в случае принятия решения о необходимости прекратить лечение этим препаратом.

Таким образом, ввиду лучшей эффективности деносуемаба** для прибавки МПК по сравнению с БФ у лиц с тяжелым остеопорозом, с уже имеющимися переломами оправдано длительное лечение деносуемабом** до 10 лет [194], что является эффективным и безопасным. Если решение о начале терапии остеопороза было принято только на основании снижения МПК, то по достижении терапевтического эффекта (Т-критерий $-2,0$ SD и более) ввиду отсутствия значительного снижения риска переломов при последующем лечении возможен перевод на терапию БФ. При этом таблетированные БФ могут быть рекомендованы сразу через 6 месяцев после последней инъекции деносуемаба**, а введение золедроновой кислоты** оправдано примерно через 8 месяцев после последней инъекции деносуемаба** [196].

• После окончания лечения терипаратидом** **рекомендуется** перевод на антирезорбтивную терапию деносуемабом** для дальнейшего прироста МПК или БФ для сохранения терапевтического эффекта [205-207].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Максимально разрешенная продолжительность лечения остеопороза терипаратидом** составляет 24 месяца. После окончания терапии терипаратидом** обязательно назначение антирезорбтивной терапии, так как терипаратид** не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы [1-3]. Комбинированную терапию терипаратидом** и деносуемабом** можно рассматривать при тяжелом остеопорозе и значительной потере МПК, поскольку единственным препаратом с антирезорбтивным действием, показавшим более выраженную прибавку МПК в комбинации с терипаратидом** по сравнению с терипаратидом** в монотерапии, был деносуемаб** [205]. В рандомизированном исследовании при назначении деносуемаба** или БФ после терипаратида** было показано более выраженное повышение МПК на фоне назначения деносуемаба** по сравнению с БФ** [206], поэтому для лиц с недостаточным приростом МПК оправдано дальнейшее лечение деносуемабом** до достижения терапевтического эффекта и уже затем перевод пациента на БФ. Назначение терипаратида** после деносуемаба** сопряжено с потерей МПК, данные по переломам неизвестны [205], поэтому при неэффективности деносуемаба** будет более оправдано добавить к лечению терипаратид, а не производить замену деносуемаба** на терипаратид**.

• При неэффективности проводимой терапии остеопороза: развитии 2-х и более патологических пере-

ломов за время лечения; потере МПК на 4% в бедренной кости и 5% в позвонках за два последовательных измерения; изменении маркеров костного обмена на фоне лечения менее, чем на 30%, в сочетании с потерей МПК **рекомендуется** переоценка приверженности пациента к лечению, исключение вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета и смена терапии остеопороза [208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Согласно разработанному консенсусу смена терапии производится в случае неэффективности предшествующего лечения: от таблетированных к парентеральным БФ и анаболической терапии [208]. Вместе с тем терапия остеопороза может назначаться в любой последовательности (за исключением замены деносуемаба** на терипаратид**) на усмотрение врача и с учетом пожеланий пациента по режиму дозирования. Как ранее было рекомендовано, у пациентов с впервые диагностированным тяжелым остеопорозом наиболее предпочтительно начинать лечение с анаболической терапии и затем переходить на антирезорбтивную [182-185].

Выбор таблетированных или парентеральных форм антирезорбтивной терапии как при первом назначении препарата, так и после анаболической терапии решается индивидуально [1-3]. Нет оснований начинать лечение остеопороза именно с таблетированных форм, но преимущественное назначение парентеральных препаратов рекомендуется пациентам с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Деносуемаб** может иметь дополнительное преимущество в качестве первой линии терапии при потере МПК в кортикальной кости и снижении функции почек. В случае исключения вторичных причин остеопороза, тяжелого дефицита витамина D, низкой приверженности пациента к лечению оправдан перевод пациента с таблетированных БФ на парентеральные и/или с антирезорбтивной терапии на анаболическую терапию терипаратидом** [208]. В редких случаях крайне низкой МПК, тяжелого течения остеопороза возможна комбинация терипаратида** и деносуемаба** по решению врачебной комиссии.

• Все препараты для лечения остеопороза **рекомендуется** назначать в сочетании с препаратами кальция и колекальциферола** [138-147, 149-152, 155-158, 176-182].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Все препараты для терапии остеопороза должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500-1000 мг в сутки) и колекальциферола** (минимум 800 МЕ в сутки), так как доказанная эффективность по результатам РКИ была продемонстрирована именно в такой комбинации [138-147, 149-152, 155-158, 176-182]. Имеются небольшие исследования, доказывающие, что вместо нативного витамина D (колекальциферола**) в комбинации с БФ можно использовать альфакальцидол** в дозе 1 мкг в сутки, и это позволяет добиться положительного эффекта даже при предшествующей потере до 3% МПК при терапии в сочетании с колекальциферолом** [209].

Данные по эффективности препаратов для лечения остеопороза, полученные на основании

регистрационных исследований, детально изложены в приложении А3.1 [143, 147, 155, 210, 211]. Показания, противопоказания и потенциальные нежелательные явления задокументированы в инструкциях к препаратам. Риски редких нежелательных явлений (атипичные переломы, остеонекроз челюсти) на фоне антирезорбтивной терапии значительно уступают потенциальной пользе на фоне лечения у пациентов с повышенным риском переломов [211].

3.2. Хирургическое лечение

- Всем пациентам с патологическим переломом проксимального отдела бедренной кости **рекомендуется** госпитализация и хирургическое лечение у врача-травматолога-ортопеда в течение 48 часов с последующей активизацией пациента для повышения выживаемости [213-216].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Единственной возможностью для пожилого пациента вернуться к прежнему уровню активности после перелома проксимального отдела бедренной кости является хирургическое лечение [213, 214]. Выбор метода хирургического лечения изложен в клинических рекомендациях и методических рекомендациях ассоциации травматологов-ортопедов [215].

Для оказания полноценной специализированной помощи данной группе пациентов необходимо руководствоваться следующими принципами [213]:

1. Все пациенты с переломом проксимального отдела бедренной кости должны быть госпитализированы в специализированное отделение не позднее 4 часов с момента поступления в стационар;
2. Все пациенты с переломом шейки бедренной кости должны быть оперированы в течение 48 часов; с чрезвертельным переломом бедренной кости – в течение 72 часов;
3. Все пациенты с переломом проксимального отдела бедренной кости должны получать соответствующий уход для профилактики образования пролежней;
4. Все пациенты с переломом бедренной кости на фоне остеопороза должны быть осмотрены врачом-терапевтом при поступлении;
5. Всем пациентам с патологическим переломом бедренной кости должна в последующем быть назначена специфическая терапия остеопороза;
6. Всем пациентам с переломом бедренной кости на фоне остеопороза должны быть рекомендованы мероприятия по профилактике падений.

Все операции у данной категории пациентов должны проводиться в срочном порядке по жизненным показаниям, что должно быть отражено в предоперационном эпикризе [213, 214].

Противопоказаниями к проведению срочного хирургического лечения (остеосинтеза перелома или артропластики) являются [216, 217]:

1. Острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
2. Пневмония с необходимостью перевода пациента на ИВЛ;
3. Острое хирургическое заболевание, требующее немедленного хирургического лечения;

4. СД с декомпенсацией углеводного обмена (требуется срочный перевод на инсулинотерапию или контроль инсулинотерапии медперсоналом для подготовки к хирургическому лечению);

5. Кома любой этиологии;
6. Хроническая или острая гнойная инфекция в зоне предполагаемого разреза;
7. Терминальная стадия заболевания, приведшая к невозможности передвигаться пациенту еще до перелома;
8. Выраженные когнитивные нарушения или психическое заболевание пациента, приведшее к невозможности передвигаться до наступления перелома.

Все остальные сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации могут расцениваться как противопоказания только в том случае, если их невозможно перевести в стадию субкомпенсации в течение 24-48 часов интенсивной терапии. Отказ от операции в обязательном порядке должен быть оформлен консилиумом в составе врача-травматолога, врача-анестезиолога-реаниматолога и врача-терапевта. В случае однозначного отказа от операции целесообразно перевести пациента в соматическое отделение для лечения заболевания, по поводу которого было принято решение консилиума.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

- После хирургического лечения перелома **рекомендована** ранняя активизация пациентов (желательно уже на 1-2-е сутки после операции) и лечение остеопороза или другого заболевания скелета, приведшего к перелому для предупреждения новых переломов и улучшения прогноза реабилитации [213, 214, 216].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: После оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости перевод пациента из отделения ОРИТ должен осуществляться на 1-2-е сутки. Оперативное пособие должно быть выполнено так, чтобы пожилой пациент смог с первых шагов нагружать оперированную ногу в полном объеме, опираясь на дополнительную опору («ходунки») [213, 214]. В послеоперационном периоде необходим тот же самый командный подход, как и в предоперационном периоде [217]. Важная роль в этой команде принадлежит специалисту по лечебной физкультуре (специалисту по физической и реабилитационной медицине), от активности которого во многом зависит успех всего предыдущего лечения. Оптимальным считается выписка пациента в реабилитационный центр на 5-7 день после операции и активизации пациента при помощи дополнительных средств опоры. При отсутствии такой возможности правильным будет выписать пожилого пациента после снятия послеоперационных швов на 12-14 день после операции. Основным критерием для выписки может считаться активизация пациента в пределах палаты с опорой на «ходунки» [217].

Обязательным в программе лечения пожилых пациентов с патологическими переломами проксимального

отдела бедренной кости является профилактика повторных переломов и оценка риска падений. Профилактика повторных переломов заключается в лечении заболевания, наиболее часто остеопороза, сопровождающего патологические переломы у пожилых пациентов. Выбор препарата для лечения остеопороза после патологического перелома осуществляется индивидуально среди зарегистрированных препаратов. Назначение антирезорбтивной терапии (БФ, деносумаб**) не влияет на длительность сращения перелома [218]. В экспериментальных исследованиях отмечено, что назначение терипаратида** ведет к значительному улучшению формирования костной мозоли и положительно влияет на сращение перелома, но эти данные не были официально подтверждены у человека [218]. Все препараты назначаются в комбинации с препаратами кальция и колекальциферола**. Кроме того, необходимо уделить внимание факторам риска падений и устранить потенциально модифицируемые факторы риска падений. Факторы риска падения сведены в Таблице 7 [219].

В работе с пожилым пациентом необходимо влиять на модифицируемые факторы риска, такие как коррекция сниженной остроты зрения, уменьшение потребления лекарственных препаратов, которые снижают концентрацию внимания и негативно влияют на равновесие, а также повышение безопасности домашней обстановки (устранение скользкости полов, препятствий, недостаточного освещения, неудобных/отсутствующих поручней) [218].

• Пациентам с болевым синдромом в спине на фоне клинического компрессионного перелома позвонка, с болями, возникающими при осевой нагрузке, и при нарушении статики позвоночника **рекомендовано** применение ортезов для уменьшения болевого синдрома [219-225].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Ортезы улучшают качество жизни, осанку и предотвращают увеличение угла кифоза [220, 221]. Ношение ортезов или корректоров осанки рекомендуется в постоянном или прерывистом режиме с обязательным освобождением от них в ночное время [222]. При множественных переломах возможно использование тораколюмбальных ортезов [223]. По индивидуальным показаниям возможно ношение корсетов-гиперэкстензоров [224, 225]. Однако следует понимать, что ортезы не являются методом лечения остеопороза и в первую очередь необходимы для уменьшения болевого синдрома и более быстрой активизации пациента. Не следует рекомендовать ортез, если это не приносит облегчения пациенту и не способствует увеличению его двигательной активности [221, 222]. Длительное ношение корсетов может привести к мышечной дистрофии, поэтому использование корсетов дольше 8-12 недель нежелательно [223-225]. При стабильном компрессионном переломе позвонка рекомендованы легкие конструкции, в менее тяжелых случаях – более эластичные ортезы, которые минимизируют риск развития слабости мышц спины [224].

Таблица 7. Факторы риска падений [219].

Медицинские факторы риска	Старческий возраст Плохое зрение Саркопения Тревога и возбуждение Ортостатическая гипотензия Аритмии Прием некоторых лекарственных препаратов (наркотические анальгетики, противоэпилептические средства, психотропные средства, антигипертензивные препараты) Депрессия Падения в анамнезе Плохое питание Дефицит витамина D Стрессовое недержание мочи
	Энцефалопатия Болезнь Паркинсона Кифоз Нарушения баланса Головокружения Снижение чувствительности ног Эпилепсия Двигательные нарушения (перенесенный инсульт, мышечные заболевания и др.)
Факторы окружающей среды	Отсутствие удобных поручней/держателей в ванных комнатах, туалетных комнатах Отсутствие помощи при ходьбе («ходунки», трости) Скользкий пол Половики и другие препятствия на полу Плохое освещение Протянутые провода

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика остеопороза включает мероприятия, направленные на максимальный набор пика костной массы у детей и молодых людей, поддержание костной массы и предупреждение падений у здоровых людей старшей возрастной группы и профилактику падений и переломов у лиц с диагностированным переломом в анамнезе и с остеопорозом.

Физические нагрузки

- Физические упражнения с осевыми нагрузками (ходьба, бег, танцы, подвижные игры) **рекомендованы** для оптимального набора пика костной массы в юности и поддержания МПК у здоровых пожилых людей [226, 227].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Механическая нагрузка стимулирует анаболические процессы, характеризующиеся повышением активности остеобластов и снижением костной резорбции остеокластами [228]. При наборе пика костной массы оправданы осевые нагрузки, в то время как в пожилом возрасте предпочтительно использовать охранительный режим, избегать значительных осевых нагрузок, чтобы избежать патологических переломов тел позвонков.

Недостаток физической активности, а также избыточная физическая нагрузка в подростковом возрасте приводят к более низкому набору пиковой костной массы [226]. Дети и молодые люди, ведущие активный образ жизни, имеющие более высокие показатели мышечной силы, достигают более высокого пика костной массы [226, 227].

- Умеренные силовые тренировки (пилатес, тай-чи, плавание и т.д.) **рекомендуются** для укрепления мышечного корсета, улучшения координации у пожилых пациентов с переломом в анамнезе или с диагностированным остеопорозом [229].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК [227]. Мета-анализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение МПК в поясничном отделе позвоночника на 2% в группе, где осуществлялись силовые упражнения, по сравнению с группой без значимой физической активности [230, 231].

Таким образом, в постменопаузе благоприятное влияние упражнений на МПК значительно меньше, чем у молодых, но физические нагрузки улучшают другие важные показатели, такие как равновесие и мышечная сила, что в конечном итоге благоприятствует уменьшению риска падений и переломов [232-234].

Иммобилизация является важной причиной потери костной массы. При обездвиженности пациенты могут потерять больше костной массы в неделю, чем за год при обычной физической активности [235].

Пациентам с патологическими переломами тел позвонков следует избегать сгибаний туловища вперед и вбок,

поднятия тяжелого веса, а также выполнения упражнений, оказывающих силовое воздействие на позвонки (например, бег, прыжки, езда на лошади). У пациентов пожилого возраста с тяжелым кифозом, дискомфортом в спине и нестабильностью походки план физической реабилитации должен фокусироваться на упражнениях без дополнительного отягощения, с укреплением мышечного корсета спины и тренировкой равновесия. Важным также может быть использование ортопедических приспособлений (ортезы, трости, «ходунки»), что способно уменьшить дискомфорт, предотвратить падения и переломы и повысить качество жизни [234]. Наиболее оптимальным являются занятия под контролем опытного специалиста по лечебной физкультуре.

С целью профилактики падений, улучшения координации и укрепления мышц можно включать силовые тренировки и другие упражнения с сопротивлением, такие как йога, пилатес, тай-чи, плавание. Физиотерапия, например электромиостимуляция, также может являться важным компонентом реабилитации после перелома [232]. Эти же мероприятия целесообразно рассматривать для лиц с установленным остеопорозом, высоким риском перелома, однако без перелома в анамнезе.

Витамин D и кальций

Витамин D важен для абсорбции кальция в кишечнике и для минерализации костной ткани. Основным источником витамина D в организме является его синтез в коже под действием ультрафиолетового облучения. Получение данного витамина из пищи в необходимом объеме затруднительно ввиду ограниченного числа продуктов, которые его содержат в значимом количестве [236, 237].

При этом исследования показывают, что особенности образа жизни с ограничением пребывания на солнце и использование активной защиты от его излучения (солнцезащитные крема) являются одной из важных причин высокой мировой распространенности дефицита витамина D у населения. Подробно вопросы, касающиеся витамина D, изложены в соответствующих клинических рекомендациях [237].

- Лечение дефицита витамина D **рекомендуется** препаратом колекальциферола** при установленном его дефиците (Таблица 8) и назначается курсом в лечебных дозах с последующим переводом на профилактическую терапию (Таблица 9) [237-244].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Длительно существующие низкие уровни витамина D могут приводить к субоптимальной абсорбции кальция в кишечнике, в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз с повышением мобилизации кальция из костей, снижением МПК и развитием остеопороза, в ряде случаев в сочетании с остеомалацией. Витамин D поддерживает формирование и обменные процессы в мышечной ткани, особенно на уровне быстрых мышечных волокон, что обуславливает предрасположенность к падениям лиц с дефицитом этого витамина [245-247]. Концентрация 25(ОН)-D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D ввиду того, что это основная форма витамина D в циркуляции, имеет длительное время полужизни порядка 2-3 недель, отражает как поступление

Таблица 8. Интерпретация концентраций 25(OH)-D, принятая Российской ассоциацией эндокринологов [245].

Классификация	Уровни 25(OH)-D в крови, нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥ 30 нг/мл* (≥ 75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение риска падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	> 150 нг/мл (> 375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

Таблица 9. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D [245].

Доза колекальциферола**	
Дефицит витамина D (25(OH)-D < 20 нг/мл) – суммарная насыщающая доза колекальциферола** – 400 000 МЕ	
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь
4	7 000 МЕ в день – 8 недель внутрь
Недостаточность витамина D (25(OH)D от 20 до 30 нг/мл) – суммарная насыщающая доза колекальциферола** – 200 000 МЕ	
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь
2	200 000 МЕ однократно внутрь
3	150 000 МЕ однократно внутрь
4	7 000 МЕ в день – 4 недели внутрь
Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл	
1	1000-2000 МЕ ежедневно внутрь
2	7000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь

витамина D с пищей, с приемом колекальциферола** и эргокальциферола, так и интенсивность синтеза в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [246, 248].

В связи с меньшей метаболической деградацией колекальциферола** (D₃) он общепризнан препаратом выбора при коррекции низких уровней витамина D [245].

Дозы для поддержания уровня 25(OH)-D более 30 нг/мл у лиц с ранее диагностированными низкими уровнями витамина D, как правило, выше профилактических и составляют не менее 1500-2000 МЕ колекальциферола** в сутки [245].

- Пациентам **рекомендуется** достаточное потребление кальция с продуктами питания (Таблица 10) или прием препаратов кальция при его недостаточном содержании в пищевом рационе [245, 249-251].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Витамин D способен активировать абсорбцию кальция в кишечнике и минерализацию

скелета только при наличии адекватного поступления самого кальция. Назначение антирезорбтивной терапии может резко повысить потребность в кальции, необходимым для восстановления костной ткани, поэтому очень важно для профилактики/лечения патологии скелета наряду с предварительной коррекцией уровня витамина D обеспечить адекватное поступление кальция с пищей [250].

При проведении рентгеноденситометрии в отчете рассчитывается показатель ВМС, который отражает содержание кальция в костной ткани. Недостаточное поступление кальция может способствовать нарушению минерализации. Содержание кальция в продуктах питания сведено в Приложении А3.4.

Нормы потребления кальция для различных возрастных групп сведены в Таблице 10.

Для здорового населения нормы потребления кальция учитывают все источники: кальций с пищей и с добавками/препаратами кальция.

Таблица 10. Возрастные нормы потребления кальция [243].

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
Дети до 3 лет	700
Дети от 4 до 10 лет	1000
Дети от 10 до 13 лет	1300
Подростки от 13 до 16 лет	1300
Лица старше 16 и до 50 лет	1000
Женщины в постменопаузе или лица старше 50 лет	1000-1200
Беременные и кормящие грудью женщины	1000-1300

Кальций, обладая слабым антирезорбтивным действием, потенцирует эффект основных препаратов для лечения остеопороза, предотвращает гипокальциемию и рекомендуется при любых терапевтических режимах и схемах [251].

В некоторых странах проводится обогащение часто используемых продуктов (круп, соков, хлеба) кальцием. В России подобная практика не распространена. Достаточным суточным потреблением кальция с продуктами питания считается присутствие в рационе не менее трех порций молочных продуктов в день. К одной порции можно отнести 30 г сыра, 100 г творога, 150 г йогурта, 200 мл молока [249]. Использование пищевых добавок кальция рекомендуется в случаях, когда невозможно достичь необходимого потребления кальция с пищевыми продуктами.

В мета-анализе 17 исследований, продолжавшихся до трех лет, более 50 000 пациентов получали монотерапию препаратами кальция или в сочетании с колекальциферолом**. В результате изолированного приема кальция было отмечено снижение риска переломов разных локализаций, включая позвонки, бедренную кость и предплечье, на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,83-0,95). Добавление колекальциферола** не приводило к существенному снижению риска переломов: на фоне приема кальция риск снижался на 10%, в комбинации с колекальциферолом** – на 13%. Примечательно, что в исследованиях с хорошим комплаенсом (>80%) отмечалось наибольшее снижение риска переломов, достигающее 24% [232]. Другой объединенный анализ 68 500 пациентов, получавших только колекальциферол**, не показал снижения риска переломов. Но комбинация препаратов кальция с колекальциферолом** снижала риск всех переломов на 12% ($p = 0,025$), переломов бедренной кости – на 26% ($p = 0,005$) [239].

• Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол**, кальцитриол**) **рекомендованы** в группах пациентов с относительными или абсолютными показаниями для их назначения (Таблица 11), а также могут быть рекомендованы у пожилых пациентов с высоким риском

падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией для улучшения МПК [252].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D сведены в Таблице 11.

Активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с колекальциферолом** для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной СКФ [252]. Вместе с тем при установленном дефиците 25(OH)-D компенсация дефицита нативного витамина D является обязательным этапом лечения и проводится в том числе пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности [253] и диабетической нефропатией [254]. Необходимо помнить, что активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови ввиду их структурных отличий от колекальциферола**, а также их быстрой деградации. Поэтому для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратормона в крови. Кроме того, эти препараты ввиду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии могут назначаться только под врачебным контролем уровней кальция в крови и в ряде случаев в моче (при нормальной скорости клубочковой фильтрации). С осторожностью также следует назначать активные метаболиты витамина D и их аналоги одновременно с препаратами нативного витамина D, содержащими дозу колекальциферола** выше профилактической (более 800-1000 МЕ в сутки) [245].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

МГТ одобрена для профилактики постменопаузального остеопороза, облегчения вазомоторных симптомов

Таблица 11. Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D [252].

Абсолютные	Относительные
Терминальная хроническая почечная недостаточность	Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин
Гипопаратиреоз	Возраст старше 65 лет
Псевдогипопаратиреоз	Высокий риск падений у пожилых пациентов
Выраженная гипокальциемия	Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D
	В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение БФ или деносумабом** в сочетании с колекальциферолом** не было достаточно эффективным

и вульвовагинальной атрофии, ассоциированных с менопаузой [255]. Женщины, у которых не было гистерэктомии, нуждаются в МГТ, содержащей прогестагены для протекции эндометрия.

- МГТ **рекомендована** для профилактики остеопороза у женщин в возрасте до 60 лет с длительностью постменопаузы до 10 лет. Рекомендуется использовать наименьшие эффективные дозы МГТ: по мере увеличения возраста женщины снижать дозу препарата и проводить ежегодную оценку соотношения польза/риск в каждом конкретном случае [255-258].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз конъюгированных эвквинных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона**. В исследовании The Woman's Health Initiative (WHI) выявили, что применение МГТ в течение пяти лет снижает риск развития переломов тел позвонков и переломов бедренной кости на 34%, а внепозвоночных переломов на 23% [255].

Хотя МГТ предотвращает переломы в любом возрасте после наступления менопаузы, важен возраст начала МГТ. В возрасте 50-60 лет, или в течение 10 лет после наступления менопаузы, преимущества МГТ с наибольшей вероятностью превосходят какой-либо риск, и МГТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии. Не следует начинать МГТ в возрасте после 60 лет. Однако отсутствуют обязательные ограничения продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения [255, 257].

Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (КЭЭ) и трансдермальном применении доз, которые ниже стандартных [258].

Нежелательные явления, ассоциированные с применением МГТ

Глобальное исследование МГТ (WHI) продемонстрировало повышение риска ИБС, инсульта, инвазивного рака молочной железы, ТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей в течение 5 лет лечения стандартными дозами КЭЭ и медроксипрогестерона** [256]. Однако последующий реанализ этих данных не подтвердил увеличения риска ИБС у женщин в возрасте до 60 лет, начавших лечение в первые 10 лет постменопаузы, в то время как повышенные риски рака молочной железы, инсульта и тромбоза сохранялись, однако не были столь драматичными. Абсолютный риск инсульта, рака молочной железы у женщин моложе 60 лет был низким. В подгруппе женщин после гистерэктомии, получавших монотерапию КЭЭ в дозе 0,625 мг в сутки, в возрасте до 60 лет с длительностью менопаузы до 10 лет в WHI было отмечено снижение риска рака молочной железы (РМЖ), ИБС и общей смертности в течение 7 лет лечения [256]. Мета-анализ и данные наблюдательных исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбоза и ишемического инсульта при использовании трансдермальной МГТ [258].

Служба профилактики повторных переломов

- С целью своевременного назначения терапии остеопороза и обеспечения длительного наблюдения за пациентами в возрасте 50 лет и старше с патологиче-

скими переломами для снижения риска повторных переломов **рекомендуется** создавать Службы профилактики повторных переломов (СППП) [35, 36, 259-266].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: После возникновения низкоэнергетического перелома риск последующих увеличивается в 2-3 раза [267, 268]. Около 50% переломов проксимального отдела бедра происходит у лиц, получивших ранее перелом из-за остеопороза [268, 269]. При этом антиостеопоротическое лечение в рутинной практике назначается менее чем у 20% пациентов [264, 270]. В случае наблюдения таких пациентов в рамках СППП в проведенных исследованиях было показано снижение числа повторных переломов до 40% [35, 36, 259], а также снижение летальности [259, 260] и высокая экономическая эффективность [261, 262].

Для организации эффективно работающей СППП нужно учитывать следующие аспекты: 1) Клиническая и экономическая эффективность была показана только при наличии в штате СППП выделенного координатора-медсестры, обеспечивающего маршрутизацию пациентов с переломами [263]. 2) Необходимо организовать систему систематического и активного выявления всех пациентов в возрасте 50 лет и старше с новыми низкоэнергетическими переломами. 3) Должно быть организовано обследование пациента (или направление на это обследование в другие медицинские учреждения) для оценки риска повторных переломов с целью выявления пациентов с высоким риском. Для этого рекомендуется использовать оценку 10-летнего абсолютного риска переломов с помощью Алгоритма FRAX® и/или остеоденситометрию. Также требуется обеспечить обследование для поиска вторичных причин остеопороза и для оценки риска падений. Так как риск получения повторного перелома наибольший в первые месяцы после случившегося перелома, обследование рекомендуется проводить в первые 3 месяца. 4) Обучение пациентов проводится для повышения приверженности к лечению и снижения риска падений. 5) После проведения оценки риска переломов должны быть проведены медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, включая меры по снижению риска падений. 6) Следует обеспечить длительное наблюдение за пациентом в СППП или направление для этого к врачам первичного звена или врачам-специалистам. 7) Данные обо всех пациентах, выявленных в СППП, должны поступать в базу данных. Для оптимизации оказания помощи необходимо обеспечить качество работы СППП, что включает в себя сбор данных и контроль.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Остеопороз является системным хроническим заболеванием, поэтому, как правило, ведение таких пациентов осуществляется в амбулаторном порядке. Однако в некоторых случаях показана плановая госпитализация для проведения дифференциальной диагностики остеопороза и подбора терапии при тяжелом течении заболевания с множественными переломами, развитии новых патологических переломов на фоне проводимой терапии, а также при наличии костной патологии у пациентов молодого возраста.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Наличие двух и более компрессионных переломов тел позвонков;
2. Наличие одного и более компрессионных переломов тел позвонков в сочетании с внепозвоночными патологическими переломами в анамнезе;
3. Наличие патологического перелома у пациентов молодого возраста (менее 50 лет).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Установления типа остеопороза: первичный или вторичный;
2. Оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена, МПК и исключение других переломов;
3. Выбор тактики лечения пациента.

Одним из осложнений остеопороза является патологический перелом бедренной кости, который требует экстренной госпитализации и хирургического лечения у врача-травматолога-ортопеда в течение 48 часов с последующей активизацией пациента.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. Патологический перелом бедренной кости.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Проведение хирургического лечения перелома бедренной кости;

2. Активизация пациента в пределах палаты с опорой на «ходунки».

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Наибольшее влияние на течение и исход остеопороза, профилактику переломов оказывает приверженность пациента медикаментозной терапии. Лекарственные препараты для лечения остеопороза снижают риск развития переломов только при их регулярном приеме в сочетании с добавками препаратов кальция и препаратов витамина D и его аналогов. Продолжительность и последовательность терапии, преемственность между врачами хирургического и терапевтического профилей изложены в разделе «Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.Б., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древалъ А.В., Загородний Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, Grebennikova TA, Dzeranova LK, Dreval' AV, Zagorodniy NV, Ilyin AV, Kryukova IV, Lesnyak OM, Mamedova EO, Nikitinskaya OA, Pigarova EA, Rodionova SS, Skripnikova IA, Tarbaeva NV, et al. Federal clinical guidelines on diagnostics, treatment and prophylaxis of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl2017636392-426.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 4):1-42. doi: 10.4158/EP161435.GL.
3. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
4. Raman-Wilms L. Book review: Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. *Annals of Pharmacotherapy*. 1999;33(12):1377-1378. doi: 10.1177/106002809903301207.
5. AAOS.org [Internet]. Rosemont (IL): American Association of Orthopaedic Surgeons; Orthopaedic Care of Patients with Fragility Fractures. American Association of Orthopaedic Surgeon Position Statement, Doc. No. 1159, December 2009 [updated 2016 Sep; cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://www.aaos.org/uploadedFiles/1159%20Orthopaedic%20Care%20of%20Patients%20with%20Fragility%20Fractures.pdf>.
6. Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), WHO Collaborating Centre; 2008 [cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
7. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646-650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
8. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. *Руководство по остеопорозу*. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. *Rukovodstvo po osteoporozu*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003. (In Russ.)]
9. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (CH); 2011. [Lesnyak OM, Ershova OB. Audit sostoyaniya problemy osteoporozu v stranakh Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (CH); 2011. (In Russ.)] Доступно по: https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Eastern%20Europe_Central%20Asia/Eastern_European_Central_Asian_Audit_2010-RU.pdf. Ссылка активна на 26.07.2021.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(1):35-45. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35-45. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201157135-45.

11. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Лесняк О.М. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. / Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Форум остеопороза; Санкт-Петербург, 2012, сент. 23-25. – С. 23-27. [Ershova OB, Belova KY, Belov MV, Lesnyak OM. Epidemiologiya perelomov proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti u gorodskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya. In: Proceedings of the Nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Osteoporoz – vazhneyshaya mul'tidisciplinarnaya problema zdoravookhraneniya XXI veka". Forum of Osteoporosis; St. Petersburg, Russia, 2012 Sep 23-25;23-27. (In Russ).]
12. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатии*. 2002;5(1):8-11. [Men'shikova LV, Khramtsova NA, Ershova OB. Blizhayshe i otdalennyye iskhody perelomov proksimal'nogo otdela bedra u lits pozhilogo vozrasta i ikh mediko-sotsial'nye posledstviya (po dannym mnogotsentrovogo issledovaniya). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2002;5(1):8-11. (In Russ).]
13. Добровольская О.В., Торопцова 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 OV, Toroptsova NV, Lesnyak OM. Ekonomicheskie aspekty oslozhnyonnogo osteoporoz: stoimost' lecheniya v techenie pervogo goda posle pereloma. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;10(3):29-34. (In Russ).]
14. Бахтиярова С.А., Бортник С.Б., Лесняк О.М., Кузнецова Н.Л. Сравнительная оценка социальных последствий перелома проксимального отдела бедра и инфаркта миокарда у пациентов старшего возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2003;(Приложение):45. [Bakhtiyarova SA, Bortnik SB, Lesnyak OM, Kuznetsova NL. Sravnitel'naya otsenka sotsial'nykh posledstviy pereloma proksimal'nogo otdela bedra i infarkta miokarda u patsientov starshogo vozrasta. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2003;(Suppl):45. (In Russ).]
15. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, Romanova M, Khodirev V, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX® model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67-73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3.
16. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
17. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, Gittoes N, Harvey I, Harvey N, Heawood A, Holland R, Howe A, Kanis JA, Marshall T, O'Neill T, Peters T, Redmond N, Torgerson D, Turner D, et al.; SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):741-747. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32640-5.
18. Turner DA, Khioe RF, Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Gittoes N, Harvey NC, Holland R, Howe A, McCloskey E, O'Neill TW, Torgerson D, Fordham R; SCOOP Study Team. The cost-effectiveness of screening in the community to reduce osteoporotic fractures in older women in the UK: economic evaluation of the SCOOP study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):845-851. doi: 10.1002/jbmr.3381.
19. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractures Scores. *BMJ*. 2009;339:b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229.
20. Hoff M, Meyer HE, Skurtveit S, Langhammer A, Sogaard AJ, Syversen U, Dhainaut A, Skovlund E, Abrahamsen B, Schei B. Validation of FRAX® and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2935-2944. doi: 10.1007/s00198-017-4134-9.
21. Fraser L-A, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, Papaioannou A, Josse R, Kovacs CS, Olszynski WP, Towheed T, Hanley DA, Kaiser SM, Prior J, Jamal S, Kreiger N, Brown JP, Johansson H, Oden A, et al.; CaMos Research Group. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):829-837. doi: 10.1007/s00198-010-1465-1.
22. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Independent clinical validation of a Canadian FRAX® tool: fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2350-2358. doi: 10.1002/jbmr.123.
23. Jiang X, Gruner M, Trémollières F, Pluskiewicz W, Sornay-Rendu E, Adamczyk P, Schnatz PF. Diagnostic accuracy of FRAX® in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017;99:20-25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.008.
24. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, Pereira da Silva JA. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1958-1967. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207907.
25. Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-397. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5.
26. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
27. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Diez-Perez A, Greenspan SL, LaCroix AZ, Coen Netelenbos J, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):645-653. doi: 10.1002/jbmr.1476.
28. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461:226-230. doi: 10.1097/BLO.0b013e3180534269.
29. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991;114(11):919-923. doi: 10.7326/0003-4819-114-11-919.
30. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Klege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1583-1587. doi: 10.1210/jc.2004-0826.
31. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18(1):18-23. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.18.
32. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16(5):475-482. doi: 10.1007/s00198-004-1698-y.
33. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Association between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(5):764-772. doi: 10.1359/JBMR.040211.
34. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX®. *Osteoporos Int*. 2011;22(8):2347-2355. doi: 10.1007/s00198-010-1474-0.
35. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-382. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
36. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott 3rd TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):721-739. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721.
37. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton 3rd LJ. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1883-1893. doi:10.1007/s00198-005-1956-7.

38. Gallagher JC, Sai AJ. Bone: is screening for secondary causes of osteoporosis worthwhile? *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(7):360-362. doi: 10.1038/nrendo.2010.86.
39. Barzel US. Recommended testing in patients with low bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1404-1405. doi: 10.1210/jc.2002-021951.
40. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4431-4437. doi: 10.1210/jc.2002-020275.
41. Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, Martínez de Osaba MJ, Surís X, Gunañabens N. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2010;17(1):135-139. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ade8e5.
42. Deutschmann HA, Weger M, Weger W, Kotanko P, Deutschmann MJ, Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med*. 2002;252(5):389-397. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.01040.x.
43. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305-312. doi: 10.1359/jbmr.090728.
44. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res*. 2003;18(6):1051-1056. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.6.1051.
45. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1586-1592. doi: 10.1210/jcem.87.4.8415.
46. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-1199. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
47. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-2938. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
48. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2000;11(Suppl 6):S2-17. doi: 10.1007/s001980070002.
49. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
50. Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, Vasikaran S; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(5):560-567. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
51. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, Lui L-Y, Cauley JA, de Papp AE, Grauer A, Khosla S, McCulloch CE, Eastell R; Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone turnover and fracture risk reduction in clinical trials of anti-resorptive drugs: a meta-regression. *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):634-642. doi: 10.1002/jbmr.3355.
52. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, Yates AJ, Björnason NH, Christiansen C. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2363-2368. doi: 10.1210/jcem.84.7.5847.
53. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):295-303. doi: 10.1007/PL00004183.
54. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD; Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1250-1258. doi: 10.1359/JBMR.040512.
55. Delmas PD, Recker RR, Chesnut 3rd CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):792-798. doi: 10.1007/s00198-004-1602-9.
56. Reginster JY, Gieschke R. Clinical utility of a pharmacostatistical model for ibandronate in postmenopausal osteoporosis. *Curr Drug Metab*. 2006;7(7):827-836. doi: 10.2174/138920006778520624.
57. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. P1NP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(9):2159-2171. doi: 10.1007/s00198-014-2646-0.
58. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010;21(11):1943-1951. doi: 10.1007/s00198-009-1134-4.
59. Bergmann P, Body J-J, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer J-P, Goemaere S, Kaufman J-M, Reginster J-Y, Gangji V; Members of Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):19-26. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x.
60. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess*. 2014;18(11):1-180. doi: 10.3310/hta18110.
61. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int*. 1996;59(5):328-333. doi: 10.1007/s002239900135.
62. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*. 1998;13(2):297-302. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.2.297.
63. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ*. 1991;303(6808):961-964. doi: 10.1136/bmj.303.6808.961.
64. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 1999;14(9):1614-1621. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.9.1614.
65. Tian A, Ma J, Feng K, Liu Z, Chen L, Jia H, Ma X. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):68. doi: 10.1186/s13018-019-1100-6.
66. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(2):201-210. doi: 10.1007/s00198-006-0218-7.
67. Boonen S, Body J-J, Boutsens Y, Devogelaer J-P, Goemaere S, Kaufman J-M, Rozenberg S, Reginster J-Y. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2005;16(3):239-254. doi: 10.1007/s00198-004-1812-1.
68. McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, Eastell R, Bauer DC, Ensrud K, Rosenberg E, Santora A, Barrett-Connor E, Black DM. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1319-1327. doi: 10.1002/jbmr.1864.

69. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, Cummings SR, Black DM. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1126-1134. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1232.
70. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, Boonen S, Palermo L, Reid IR, Cummings SR, Black DM. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4546-4554. doi: 10.1210/jc.2014-1971.
71. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK, Black DM; Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):292-299. doi: 10.1359/JBMR.051018.
72. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):323-329. doi: 10.1359/JBMR.0301231.
73. Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E, Sowa H. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 µg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(2):199-205. doi: 10.1007/s00774-012-0403-z.
74. Kanis JA, Melton 3rd LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
75. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):793-800. doi: 10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00001.
76. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):702-709. doi: 10.1359/jbmr.081207.
77. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, Hodsman A, Josse RG, Kendler D, Olszynski WP, Ste Marie L-G, Eastell R. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(4):403-410. doi: 10.1007/s00198-004-1709-z.
78. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1383-1389. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
79. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism.* 2014;63(12):1480-1490. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.002.
80. Xu W, Perera S, Medich D, Fiorito G, Wagner J, Berger LK, Greenspan SL. Height loss, vertebral fractures, and the misclassification of osteoporosis. *Bone.* 2011;48(2):307-311. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.027.
81. Kamimura M, Nakamura Y, Sugino N, Uchiyama S, Komatsu M, Ikegami S, Kato H, Taguchi A. Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese women 60 years and older: a cross-sectional survey. *Sci Rep.* 2016;6:29199. doi: 10.1038/srep29199.
82. Mikula AL, Hetzel SJ, Binkley N, Anderson PA. Validity of height loss as a predictor for prevalent vertebral fractures, low bone mineral density, and vitamin D deficiency. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1659-1665. doi: 10.1007/s00198-017-3937-z.
83. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
84. Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int.* 2003;14(Suppl 3):S43-S55. doi: 10.1007/s00198-002-1348-1.
85. Kazawa N. T2WI MRI and MRI-MDCT correlations of the osteoporotic vertebral compressive fractures. *Eur J Radiol.* 2012;81(7):1630-1636. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.052.
86. Baum T, Karampinos DC, Liebl H, Rummeny EJ, Waldt S, Bauer JS. High-resolution bone imaging for osteoporosis diagnostics and therapy monitoring using clinical MDCT and MRI. *Curr Med Chem.* 2013;20(38):4844-4852. doi: 10.2174/09298673113206660279.
87. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):949-958. doi: 10.2214/ajr.183.4.1830949.
88. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J.* 2003;12 Suppl 2 (Suppl 2):S104-112. doi: 10.1007/s00586-003-0613-0.
89. Papadakis AE, Karantanas AH, Papadokostakis G, Petinellis E, Damilakis J. Can abdominal multi-detector CT diagnose spinal osteoporosis? *Eur Radiol.* 2009;19(1):172-176. doi: 10.1007/s00330-008-1099-2.
90. Papadakis AE, Karantanas AH, Papadokostakis G, Damilakis J. Assessment of the morpho-densitometric parameters of the lumbar pedicles in osteoporotic and control women undergoing routine abdominal MDCT examinations. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(3):352-358. doi: 10.1007/s00774-010-0227-7.
91. Baum T, Grande Garcia E, Burgkart R, Gordijenko O, Liebl H, Jungmann PM, Gruber M, Zahel T, Rummeny EJ, Waldt S, Bauer JS. Osteoporosis imaging: effects of bone preservation on MDCT-based trabecular bone microstructure parameters and finite element models. *BMC Med Imaging.* 2015;15:22. doi: 10.1186/s12880-015-0066-z.
92. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol.* 2010;20(11):2707-2714. doi: 10.1007/s00330-010-1845-0.
93. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV; Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX®: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z.
94. Merlijn T, Swart KMA, van der Horst HE, Netelenbos JC, Elders PJM. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(2):251-257. doi: 10.1007/s00198-019-05226-w.
95. Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, Høiberg M, Möller S, Barkmann R, Glüer CC, Hermann AP, Bech M, Gram J, Brixen K. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX®: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):567-578. doi: 10.1007/s00198-017-4326-3.
96. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395-1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
97. Kanis J, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1237-1244. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1237.
98. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(10):1587-1593. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.10.1587.
99. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):390-406. doi: 10.1007/BF01623782.
100. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
101. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, Cooper C, Diez Perez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, et al.; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2257-2276. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1.

102. Алексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Лесняк О.М., Никитинская О.А., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А., Смирнов А.В., Щеплягина Л.А. *Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом*. – Ярославль: Литера; 2012. – С. 23. [Alekseeva LI, Baranova IA, Belova KY, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom*. Yaroslavl: Litera; 2012:23. (In Russ).]
103. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование). *Альманах клинической медицины*. 2014;(32):50-55. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of fractures risk using the FRAX® tool (a ten-year retrospective study). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;(32):50-55. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-50-55.
104. My.NO.F.org [Internet]. Washington, DC (USA): National Osteoporosis Foundation (NOF) (US); International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA manufacturers for FRAX® implementation [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://my.nof.org/file/bonesource/FRAX-Implementation-Guide.pdf>.
105. Kanis JA, Johansson H, Odén A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX® according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
106. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Johnell O, De Laet C, Melton 3rd LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):893-899. doi: 10.1359/JBMR.040134.
107. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(10):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
108. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Josse R, Kendler DL, Kraenzlin M, Suzuki A, Pierroz DD, Schwartz AV, Leslie WD; Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2585-2596. doi: 10.1007/s00198-018-4650-2.
109. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: The Manitoba BMD registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33(11):1923-1930. doi: 10.1002/jbmr.3538.
110. Baleanu F, Bergmann P, Hambye AS, Dekelver C, Iconaru L, Cappelle SI, Moreau M, Paesmans M, Karmali R, Body JJ. Assessment of bone quality with trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A study from the FRISBEE cohort. *Int J Clin Pract*. 2019;73(5):e13347. doi: 10.1111/ijcp.13347.
111. Johansson H, Odén A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Ogleby A, McCloskey EV, Kayan K, Jalava T, Kanis JA. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment – a test analysis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):906-913. doi: 10.1359/jbmr.2004.19.6.906.
112. Tosteson ANA, Melton 3rd LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):437-447. doi: 10.1007/s00198-007-0550-6.
113. Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):75-85. doi: 10.1007/s00198-011-1747-2.
114. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):391-397. doi: 10.1007/s00198-011-1592-3.
115. Kanis JA, Odén A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg M-A, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033-1046. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y.
116. Kyriakos G, Vidal-Casariago A, Fernández-Martínez MN, Blanco-Suárez MD, Ballesteros-Pomar MD, Cano-Rodríguez I. Impact of the NOGG and NOF guidelines on the indication of bone mineral density in routine clinical practice. *J Clin Densitom*. 2015;18(4):533-538. doi: 10.1016/j.jocd.2015.08.001.
117. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395-1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
118. Johansson H, Kanis JA, Odén A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int*. 2009;20(10):1675-1682. doi: 10.1007/s00198-009-0845-x.
119. Johansson H, Kanis JA, Odén A, Compston J, McCloskey E. A comparison of case-finding strategies in the UK for the management of hip fractures. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):907-915. doi: 10.1007/s00198-011-1864-y.
120. Kanis JA, Adams J, Borgström F, Cooper C, Jönsson B, Preedy D, Selby P, Compston J. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(1):4-15. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.019.
121. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002;112(4):281-289. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01124-x.
122. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21(11):1785-1790. doi: 10.1359/jbmr.060802.
123. North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2002;9(2):84-101. doi: 10.1097/00042192-200203000-00003.
124. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2004;7(1):1-6. doi: 10.1385/jcd.7.1.1.
125. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):75-91. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.007.
126. Shepherd JA, Blake GM. T-scores and Z-scores. *J Clin Densitom*. 2007;10(4):349-350. doi: 10.1016/j.jocd.2007.08.006.
127. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, Miller PD. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):472-481. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.001.
128. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
129. Kelly TL. Bone mineral density reference databases for American men and women. *J Bone Miner Res*. 1990;5(Suppl 2):S249.
130. Hanson J. Standardization of femur BMD. *J Bone Miner Res*. 1997;12(8):1316-1317. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.8.1316.
131. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton 3rd LJ, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(3):467-475. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
132. Nelson HD, Haney EM, Chou R, Dana T, Fu R, Bougatsos C (Pacific Northwest (Oregon) Evidence-based Practice Center, Portland, OR). Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2010. Report No.:10-05145-EF-1. Contract No.: 290-2007-10057-I-EPC3.
133. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 1992;7(9):1005-1010. doi: 10.1002/jbmr.5650070902.
134. Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice. 2nd ed. Totowa (NJ): Humana Press, Inc.; 2004. doi: 10.1007/978-1-59259-659-1.
135. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJM, Fujita Y, Glüer C-C, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX®. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734.
136. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1489-1501. doi: 10.1007/s00198-011-1824-6.

137. ISCD.org [Internet]. Middletown, CT (USA): International Society for Clinical Densitometry. 2019 Official Positions – Adult [updated 2019 May 28; cited 2021 Jul 26]. Available from: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult>.
138. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-1541. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
139. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-2082. doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
140. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604-610. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.
141. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med*. 1998;339(5):292-299. doi: 10.1056/NEJM199807303390502.
142. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster J-Y; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-340. doi: 10.1056/NEJM200102013440503.
143. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):719-725. doi: 10.1359/jbmr.081214.
144. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, Nagant de Deuxchaisnes C, Russell RG. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):331-337. doi: 10.1007/s001980070122.
145. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241-1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
146. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster J-Y, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1315-1322. doi: 10.1359/JBMR.050313.
147. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, Czerwinski E, Bonvoisin B, Masanaukaite D, Rowell L, Felsenberg D. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone*. 2010;46(3):660-665. doi: 10.1016/j.bone.2009.11.004.
148. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):237-245. doi: 10.1185/030079908x253717.
149. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
150. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, Rizzoli R, Lipschitz S, Dimai HP, Witvrouw R, Eriksen E, Brixen K, Russo L, Claessens F, Papanastasiou P, Antunez O, Su G, Bucci-Rechtweg C, Hruska J, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714-1723. doi: 10.1056/NEJMoa1204061.
151. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau C-S, Reginster J-Y, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9671):1253-1263. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
152. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordstetten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
153. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou C-L. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):999-1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
154. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407-2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
155. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
156. Langdahl BL, Tegljbærg CS, Ho P-R, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang Y-C, Wagman RB, Mirza F, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1335-1342. doi: 10.1210/jc.2014-4079.
157. Orwoll E, Tegljbærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang Y-C, Wagman RB, Siddhanti S, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3161-3169. doi: 10.1210/jc.2012-1569.
158. Saag KG, Pannacchiulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab vs risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty four-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1174-1184. doi: 10.1002/art.40874.
159. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radicic V, Artnrner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):433-443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
160. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-755. doi: 10.1056/NEJMoa0809003.
161. Amiche MA, Albaud JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, Cadarette SM. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(6):1989-1998. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4.
162. Coskun Benlidayi I. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1975-1984. doi: 10.1007/s00296-018-4106-1.
163. Yamaguchi Y, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(1):rkaa008. doi: 10.1093/rap/rkaa008.

164. Yanbey ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2843-2852. doi: 10.2147/DDDT.S148654.
165. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43(2):222-229. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007.
166. Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Perez Ruixo JJ. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3746-3755. doi: 10.1210/jc.2013-3795.
167. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24(1):153-161. doi: 10.1359/jbmr.0809010.
168. Choi N-K, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon JE, Song HJ, Kim SC. Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: a cohort study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(3):611-617. doi: 10.1002/jbmr.3019.
169. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man H-S, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81. doi: 10.1359/jbmr.090716.
170. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie S-AM, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, Lee H, Bouxsein ML, Leder BZ. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartment bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):39-45. doi: 10.1002/jbmr.2315.
171. Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, Franek E, Huang S, Smith S, Kendler D, Messina O, Miller PD. Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM Extension Study with mild to moderate chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):397-409. doi: 10.1210/clinem/dgaa851.
172. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, Kressig RW, Lamy O, Lippuner K, Stute P, Suhm N, Ferrari S. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SGO/ASCO. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14484. doi: 10.4414/smw.2017.14484.
173. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster J-Y, Singer A, Wang C, Wagman RB, Cummings SR. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163-3170. doi: 10.1210/jc.2016-1801.
174. McClung MR. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4(1):28-33. doi: 10.1007/s11914-006-0012-7.
175. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб). *Остеопороз и остеопатии.* 2011;14(2):23-26. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Novye napravleniya v terapii osteoporoz – primeneniye monoklonaľnykh chelovecheskikh antitel k RANKL (Denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;14(2):23-26. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2011223-26.
176. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-1441. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
177. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.
178. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-2039. doi: 10.1056/NEJMoa071408.
179. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer J-P, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3346-3355. doi: 10.1002/art.24879.
180. Liu C-L, Lee H-C, Chen C-C, Cho D-Y. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2017;40(3):E146-E157. doi: 10.25011/cim.v40i3.28394.
181. Wang Y-K, Qin S-Q, Ma T, Song W, Jiang R-Q, Guo J-B, Li K, Zhang Y-M. 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.
182. Kendler DL, Marín F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body J-J, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.
183. Body J-J, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4528-4535. doi: 10.1210/jc.2002-020334.
184. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2141-2150. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y.
185. Miller PD, Shergu WJ, Body J-J, Chen P, Rohe ME, Krege JH. Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1556-1562. PMID: 16078334.
186. EMA.europa.eu [Internet]. London (UK): European Medicines Agency Press Office; EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions. EMEA/417458/2007 [updated 2007 November 16; cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emea-recommends-changes-product-information-protelos/osseor-due-risk-severe-hypersensitivity-reactions_en.pdf.
187. EMA.europa.eu [Internet]. London (UK): European Medicines Agency; Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). EMA/258269/2013 [updated 2013 April 26; cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/recommendation-restrict-use-protelos/osseor-strontium-ranelate_en.pdf.
188. EMA.europa.eu [Internet]. London (UK): European Medicines Agency; Protelos/Osseor to remain available but with further restrictions. EMA 235924/2014 [updated 2014 September 18; cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/protelos-osseor-article-20-procedure-protelos/osseor-remain-available-further-restrictions_en.pdf.
189. O'Donnel S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster J-Y. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD005326. doi: 10.1002/14651858.CD005326.pub3.
190. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney Jr R, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35. doi:10.1002/jbmr.2708.

191. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243-254. doi: 10.1002/jbmr.1494.
192. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A, Tan M, Aftiring RP, Eastell R. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934-944. doi: 10.1002/jbmr.2442.
193. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, Bruyère O, Silverman S, McCloskey E, Abrahamsen B, Prieto-Alhambra D, Ferrari S; IOF Epidemiology/Quality of Life Working Group. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2019; 30(9):1733-1743. doi: 10.1007/s00198-019-05002-w.
194. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwinski E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster J-Y, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannaciuoli N, Dempster DW, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
195. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-980. doi: 10.1210/jc.2010-1502.
196. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, Brown JP, Czerwinski E, Krieg M-A, Mellström D, Radominski SC, Reginster J-Y, Resch H, Ivorra JAR, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4483-4492. doi: 10.1210/jc.2013-1597.
197. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Perez-Lopez FR, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Trémollières FA, Goulis DG. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;101:23-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
198. Белая Ж.Е., Билезикян Ж.Р., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Юренина С.В. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносуиба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):17-22. [Belaya ZhE, Bilezikian JP, Ershova OB, Lesnyak OM, Marchenkova LA, Rodionova SS, Rozhinskaya LYa, Toroptsova NV, Yureneva SV. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):17-22. (In Russ.). doi: 10.14341/osteo9760.
199. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho P-R, Beck Jensen J-E, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):746-752. doi:10.1002/jbmr.1808.
200. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab – from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1917-1921. doi:10.1007/s00198-015-3458-6.
201. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gueñabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
202. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gueñabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
203. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Rodriguez EG, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Gueñabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;dgaa756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756.
204. Koldkjær Sølling AS, Harsløf T, Kaal A, Rejnmark L, Langdahl B. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(7):2383-2386. doi: 10.1007/s00198-016-3535-5.
205. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie S-AM. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1147-1155. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5.
206. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, Hirao M, Kaneshiro S, Noguchi T, Tsukamoto Y, Yoshikawa H. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):91-98. doi: 10.1007/s00774-015-0731-x.
207. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2129-2134. doi: 10.1210/jcem.85.6.6614.
208. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769-2774. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8.
209. Gaál J, Bender T, Varga J, Horváth I, Kiss J, Somogyi P, Surányi P. 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.
210. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut 3rd CH, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-1352. doi: 10.1001/jama.282.14.1344.
211. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91. doi: 10.1007/s001980050010.
212. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel E-M, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster J-Y. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-468. doi: 10.1056/NEJMoa022436.
213. British Orthopaedic Association, British Geriatrics Society. The care of patients with fragility fracture. London: Chandlers Printers Ltd; 2007 Sep. 73 p. Available from: <https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2018-05-02/Blue%20Book%20on%20fragility%20fracture%20care.pdf>.
214. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, Goldhill D, Heyburn G, Holloway J, Leaper E, Parker M, Ridgway S, White S, Wiese M, Wilson I. Management of proximal femoral fractures 2011: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2012;67(1):85-98. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06957.x.
215. Загородний Н.В., Голухов Г.Н., Волна А.А., и др. Диагностика и лечение переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. Москва: Издательство РУДН; 2012. [Zagorodniy NV, Golukhov GN, Volna AA, et al. Diagnostika i lechenie perelomov proksimal'nogo otdela bedra u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: PFUR Publishing office; 2012.]
216. Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005;331(7529):1374. doi: 10.1136/bmj.38643.663843.55.

217. Kates SL, Mendelson DA, Friedman SM. Co-managed care for fragility hip fractures (Rochester model). *Osteoporos Int*. 2010;21(Suppl 4):S621-625. doi: 10.1007/s00198-010-1417-9.
218. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, Members of IOF Fracture Working Group. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int*. 2016;27(7):2197-2206. doi: 10.1007/s00198-016-3513-y.
219. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2007;334(7584):82. doi: 10.1136/bmj.39049.706493.55.
220. Schmidt K, Hübscher M, Vogt L, Klinkmüller U, Hildebrandt HD, Fink M, Banzer W. [Influence of spinal orthosis on gait and physical functioning in women with postmenopausal osteoporosis.] *Orthopäde*. 2012;41(3):200-205. doi: 10.1007/s00132-011-1867-6. German.
221. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(3):177-186. doi: 10.1097/01.phm.0000113403.16617.93.
222. Jin YZ, Lee JH. Effect of brace to osteoporotic vertebral fracture: a meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2016;31(10):1641-1649. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1641.
223. Valentin GH, Pedersen LN, Maribo T. Wearing an active spinal orthosis improves back extensor strength in women with osteoporotic vertebral fractures. *Prosthet Orthot Int*. 2014;38(3):232-238. doi: 10.1177/0309364613497393.
224. Matussek J, Boluki D, Füssel S, Grifka J. [Orthotic methods for osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture.] *Orthopäde*. 2010;39(4):387-396. doi: 10.1007/s00132-010-1596-2. German.
225. Shariatzadeh H, Modaghegh BS, Mirzaei A. The effect of dynamic hyperextension brace on osteoporosis and hyperkyphosis reduction in postmenopausal osteoporotic women. *Arch Bone Jt Surg*. 2017;5(3):181-185. PMID: 28656166.
226. Snow-Harter C, Boussein ML, Lewis BT, Carter DR, Marcus R. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Miner Res*. 1992;7(7):761-769. doi: 10.1002/jbmr.5650070706.
227. Vainionpää A, Korpelainen R, Leppäluoto J, Jämsä T. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):191-197. doi: 10.1007/s00198-004-1659-5.
228. Yu H-S, Kim J-J, Kim H-W, Lewis MP, Wall I. Impact of mechanical stretch on the cell behaviors of bone and surrounding tissues. *J Tissue Eng*. 2016;7:2041731415618342. doi: 10.1177/2041731415618342.
229. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Sep;57(9):M599-604. doi: 10.1093/gerona/57.9.m599.
230. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R, US Preventive Services Task Force. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153(12):815-825. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00008.
231. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
232. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2234-2243. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x.
233. Howe TE, Rochester L, Neil F, Skelton DA, Ballinger C. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD004963. doi: 10.1002/14651858.CD004963.pub3.
234. Li W-C, Chen Y-C, Yang R-S, Tsauo J-Y. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2009;23(10):888-896. doi: 10.1177/0269215509339002.
235. Smith É, Carroll Á. Bone mineral density in adults disabled through acquired neurological conditions: a review. *J Clin Densitom*. 2011;14(2):85-94. doi: 10.1016/j.jocd.2010.12.002.
236. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-1154. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3.
237. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463.
238. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
239. Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(14):8-14. PMID: 30511630.
240. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocr Pract*. 2014;20(4):341-351. doi: 10.4158/EP13265.RA.
241. Tabatabaeizadeh S-A, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaeili H, Ferns GA, Abdizadeh MF, Ghayour-Mobarhan M. High dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in high sensitivity C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J Cell Biochem*. 2017;118(12):4317-4322. doi: 10.1002/jcb.26084.
242. Esfandiari A, Pourghassem Gargari B, Noshad H, Sarbaksh P, Mobasser M, Barzegari M, Arzhang P. The effects of vitamin D3 supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):278-283. doi: 10.1016/j.dsx.2018.09.013.
243. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Piacentini G, Pietrobello A. Vitamin D daily versus monthly administration: bone turnover and adipose tissue influences. *Nutrients*. 2018;10(12):1934. doi: 10.3390/nu10121934.
244. Venugopal Y, Hatta SFWM, Musa N, Rahman SA, Ratnasingam J, Paramasivam SS, Lim LL, Ibrahim L, Choong K, Tan AT, Chinna K, Chan SP, Vethakkan SR. Maintenance vitamin D3 dosage requirements in Chinese women with post menopausal osteoporosis living in the tropics. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(3):412-420. doi: 10.6133/apjcn.042016.10.
245. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662460-84.
246. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
247. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(2):234-239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
248. Institute of Medicine of the National Academies, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academy Press; 2011.
249. Web-Ion [Internet]. Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации [ссылка активна на 26.07.2021]. Доступен по ссылке: http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx.
250. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, Reginster J-Y. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int*. 2006;78(5):257-270. doi: 10.1007/s00223-005-0009-8.

251. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older; a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657-666. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
252. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(2):102-107. doi: 10.1007/s00223-008-9102-0.
253. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Curcelegui M, Bravo M, Puddu M, Marini A, Ryba J, Peri P, Rosa Diez G, Sintado L, Gottlieb E. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: a pilot trial. *Hemodial Int*. 2015;19(1):60-65. doi: 10.1111/hdi.12209.
254. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR, Jindal K, Senior PA. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:66. doi: 10.1186/1472-6823-14-66.
255. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
256. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
257. Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443-451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
258. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
259. McLellan AR, Reid DM, Forbes K, Reid R, Campbell C, Gregori A, Raby N, Simpson A. Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland (CEPS 99/03). Glasgow (UK): NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
260. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C, IOF Fracture Working Group. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2135-2152. doi: 10.1007/s00198-013-2348-z.
261. Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):14-21. doi: 10.1007/s00223-011-9545-6.
262. Dell R. Fracture prevention in Kaiser Permanente Southern California. *Osteoporos Int*. 2011;22 Suppl 3:457-460. doi: 10.1007/s00198-011-1712-0.
263. Nakayama A, Major G, Holliday E, Attia J, Bogduk N. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):873-879. doi: 10.1007/s00198-015-3443-0.
264. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi M-L, McLellan AR, Mitchell PJ, Sale JEM, Wahl DA, IOF CSA Fracture Working Group. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int*. 2011;22(7):2051-2065. doi: 10.1007/s00198-011-1642-x.
265. Ganda K, Mitchell PJ, Seibel MJ. Chapter 3 – Models of Secondary Fracture Prevention: Systematic Review and Metaanalysis of Outcomes. In: Seibel MJ, Mitchell PJ, editors. Secondary Fracture Prevention: An International Perspective. London: Academic Press; 2019. p. 33-62. doi: 10.1016/B978-0-12-813136-7.01001-2.
266. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, Eisman JA, March L, Seibel MJ. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):393-406. doi: 10.1007/s00198-012-2090-y.
267. Huntjens KMB, van Geel TACM, van den Bergh JPW, van Helden S, Willems P, Winkens B, Eisman JA, Geusens PP, Brink PRG. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(4):e29. doi: 10.2106/JBJS.L.00223.
268. Hawley S, Javadi MK, Prieto-Alhambra D, Lippett J, Sheard S, Arden NK, Cooper C, Judge A, REFRESH study group. Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study. *Age Ageing*. 2016;45(2):236-242. doi: 10.1093/ageing/afv204.
269. Majumdar SR, Lier DA, Rowe BH, Russell AS, McAlister FA, Maksymowych WP, Hanley DA, Morrish DW, Johnson JA. Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1799-1808. doi: 10.1007/s00198-010-1412-1.
270. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, Beard SM, Lock S, McCrink L, Adekunle F, Roberts D. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporos Int*. 2011;22(7):2083-2098. doi: 10.1007/s00198-011-1534-0.
271. Reginster J-Y, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Diaz Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-2822. doi: 10.1210/jc.2004-1774.
272. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol*. 2006;69(5):1624-1632. doi: 10.1124/mol.105.020776.
273. Dunford JE, Rogers MJ, Ebelton FH, Phipps RJ, Coxon FP. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res*. 2006;21(5):684-694. doi:10.1359/jbmr.060118.
274. FDA.gov [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration Drug Safety Communication. New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid); c2011 [updated 2018 Feb 08; cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-contraindication-and-updated-warning-kidney-impairment-reclast>
275. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, et al.; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-1491. doi: 10.1359/jbmr.0707onj.
276. Marie PJ. Signaling pathways affecting skeletal health. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(3):190-198. doi: 10.1007/s11914-012-0109-0.
277. Tashjian Jr AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1151-1161. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1151.
278. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, Linda Y, Nold JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002;30(3):312-321. doi: 10.1080/01926230252929882.
279. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Kregg JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*. 2007;18(1):59-68. doi: 10.1007/s00198-006-0189-8.
280. Nielsen SP, Slosman D, Sørensen OH, Basse-Cathalinat B, De Cassin P, Roux CR, Meunier PJ. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*. 1999;2(4):371-379. doi: 10.1016/S1094-6950(06)60402-2.
281. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Möricke R, Hawkins F, Kapetanios G, de la Peña MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1358-1368. doi: 10.1359/jbmr.090315.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; Researcher ID: C-5221-2016 / AAD-2094-2020; Scopus Author ID: 16506354000; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com.

Белова Ксения Юрьевна, д.м.н. [Kseniya Y. Belova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0768-7039>; eLibrary SPIN: 4372-8670; e-mail: ksbelova@mail.ru.

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор [Elena V. Biryukova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9007-4123>; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru.

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru.

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>; eLibrary SPIN: 4456-1297; e-mail: drapkina@bk.ru.

Древаль Александр Васильевич, д.м.н., профессор [Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3135-9003>; eLibrary SPIN: 5853-3989; e-mail: dreval@diabet.ru.

Дубовицкая Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Dubovitskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; e-mail: grebennikova@hotmail.com.

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katarina.gin@gmail.com.

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Ol'ga V. Ershova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; eLibrary SPIN: 8238-8201; e-mail: yarosteoporosis@list.ru.

Загородний Николай Васильевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Nikolay V. Zagorodniy, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6736-9772>; eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: Zagorodniy51@mail.ru.

Илюхина Ольга Борисовна [Ol'ga B. Ilyukhina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2011-7540>; eLibrary SPIN: 5253-9769; e-mail: olga-andrey1998@mail.ru.

Канис Джон А., доктор наук, профессор [John A. Kanis, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3129-4326>; e-mail: w.j.pontefract@sheffield.ac.uk.

Крюкова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент [Irina V. Kryukova, MD, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7876-5105>; eLibrary SPIN: 7669-3010; e-mail: kiv200877@yandex.ru.

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru.

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru.

Марченкова Лариса Александровна, к.м.н. [Larisa A. Marchenkova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; eLibrary SPIN: 9619-8004; e-mail: marchenkovaLA@rncmrik.com.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru.

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisnikan@rambler.ru.

Никитинская Оксана Анатольевна, к.м.н. [Oksana A. Nikitinskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-8367>; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskaya@yandex.ru.

Петряйкин Алексей Владимирович, к.м.н., доцент [Alexey V. Petryaykin, MD, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; eLibrary SPIN: 6193-1656; e-mail: a.petraikin@npcmr.ru.

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

Родионова Светлана Семеновна, д.м.н., профессор [Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2726-8758>; eLibrary SPIN: 3529-8052; e-mail: rod06@inbox.ru.

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozh@endocrincentr.ru.

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор [Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru.

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru.

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 6129-5809; e-mail: tkacheva@rambler.ru.

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н. [Natalya V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: toroptsovan@mail.ru.

Фарба Леонид Яковлевич [Leonid Y. Farba, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8694-3880>; eLibrary SPIN: 1767-1782; e-mail: farbasurg@mail.ru.

Цориев Тимур Тамерланович, к.м.н. [Timur T. Tsoriev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9074-2291>; eLibrary SPIN: 7234-2499; e-mail: timur.tsoriev@gmail.com.

Чернова Татьяна Олеговна, к.м.н. [Tatyana O. Chernova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1966-0159>; eLibrary SPIN: 4087-2160; e-mail: tatcher2@ya.ru.

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; eLibrary SPIN: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com.

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н. [Oksana V. Yakushevskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7430-1207>; eLibrary SPIN: 4037-8249; e-mail: Ykushox83@mail.ru.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE, Belova Kyu. Biryukova EV, Dedov II, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(2):4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.1
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Препарат	Исследо- вание	Показания	Средний возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (%) через 3 года)*		ОР (95% ДИ)
					Плацибо	Лекарство	
Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях высокого риска (с переломами в анамнезе)							
Алендроновая кислота**, 70 мг ¹	[138]	Переломы тел позвонков, МПК ≤0,68 г/м ²	71	2027	15,0	8,0	0,53 (0,41–0,68) -47%
Ризедроновая кислота, 35 мг ¹	[210]	Переломы тел 2-х позвонков или перелом 1 позвонка с Т-критерием ≤-2,0	69	2458	16,3	11,3	0,59 (0,43–0,82) -41%
Ризедроновая кислота, 35 мг ¹	[211]	Переломы тел 2х и более позвонков без указания МПК	71	1226	29,0	18,0	0,51 (0,36–0,73) -49%
Терипаратид**, 20 мкг ⁴	[176]	Переломы тел позвонков и Т-критерий в L1-L4 или Neck ≤-1, если меньше 2 умеренных переломов	69	1637	14,0	5,0	0,35 (0,22–0,55) -65%
Ибандроновая кислота, 150 мг ¹	[145]	Переломы тел позвонков и L1-L4 Т-критерий от -2,0 до -5	69	2946	9,6	4,7	0,38 (0,25–0,59) -62%
Ибандроновая кислота, 3 мг ¹	[55]	Переломы тел позвонков и Т-критерий в L1-L4 от -2,0 до -5	70	708	9,6	4,9	0,50 (0,34–0,74) -50%
Стронция ранелат**, 2 г	[212]	Переломы тел позвонков, МПК в L1-L4 ≤0,840 г/м ²	69	1649	32,8	20,9	0,59 (0,48–0,73) -41%
Золедроновая кислота**, 5 мг	[149]	Т-критерий в ШБ ≤-2,5 ± переломы тел позвонков или Т-критерий ≤-1,5 и не менее 2 средних или 1 легкий перелом тел позвонков	73	7765	10,9	3,3	0,30 (0,24–0,38) -70%
Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях среднего или низкого риска (без переломов в анамнезе)							
Алендроновая кислота**, 70 мг ¹	[139]	Т-критерий в Neck ≤-2 SD	68	4432	3,8	2,1	0,56 (0,39–0,80) -44%
Алендроновая кислота**, 70 мг ¹	[139]	Подгруппа женщин, Т-критерий ≤ -2,5 SD	Данные отсутствуют (недоступны)		4,0	2,0	0,50 (0,31–0,82) -50%
Деносумаб**, 60 мг	[155]	Т-критерий в L1-L4 или бедренной кости от -2,5 SD до -4 SD; 60–90 лет	72	7868	7,2	2,3	0,32 (0,26–0,41) -68%

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.1

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА (продолжение)

Препарат	Исследо- вание	Показания	Средний возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (%) через 3 года)*		ОР (95% ДИ)
					Плацебо	Лекарство	
Снижение риска переломов бедренной кости							
Алендроновая кислота**, 70 мг ¹	[138]	Переломы позвонков с МПК ≤0,68 г/м ²	71	2027	2,2	1,1	0,49 (0,23–0,99) -51%
Алендроновая кислота**, 70 мг ^{1,2}	[139]	T-критерий в ШБ ≤-2 ³	68	4432	0,8	0,7	0,79 (0,43–1,44) недостоверно
Алендроновая кислота, 70 мг ^{1,2}	[139]	T-критерий в ШБ ≤-2,5 ³ (анализ в подгруппе)	Данные отсутствуют (недоступны)	1631	1,6	0,7	0,44 (0,18–1,97) недостоверно
Стронция ранелат**, 2 г	[271]	Остеопороз (T-критерий <-2,5) с или без предшествующих переломов		4932	3,4	2,9	0,85 (0,61–1,19) Не достоверно
Стронция ранелат**, 2 г	[271]	Возраст ≥74 лет с T-критерием ≤-2,4 (анализ в подгруппе)	80	1977	6,4	4,3	0,64 (0,412–0,997) -36%
Золедроновая кислота**, 5 мг	[149]	T-критерий в Neck ≤-2,5 или менее ± переломы позвонков или T-критерий ≤-1,5 и не менее 2 мягких или 1 умеренный перелом позвонков	73	7765	2,5	1,4	0,59 (0,42–0,83) -41%
Деносумаб**, 60 мг	[155]	T-критерий в L1-L4 или бедренной кости от -2,5 SD до -4 SD; 60–90 лет	72	7868	1,2	0,7	0,60 (0,37–0,97) -40%

Примечания: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости

* – кроме случаев, оговоренных/указанных в столбце 1

¹ – Историческая справка, в первоначальных регистрационных исследованиях использовались алендроновая кислота в дозе 5–10 мг для ежедневного применения, ризендроновая кислота 5 мг для ежедневного применения, ибандроновая кислота 2,5 мг для ежедневного применения и ибандроновая кислота 20 мг внутривенно через день по 12 доз каждые 3 месяца

² – 4,2-летнее исследование

³ – МПК скорректирована по популяции NHANES, для препаратов входит в список ЖНВЛП

⁴ – 20-месячное исследование

БИФОСФОНАТЫ (БФ)

Механизм действия

БФ представляют собой аналоги неорганических пи-рофосфатов, в которых атом кислорода заменён на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь Р-С-Р не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизменной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [272]. Нитроген-содержащий БФ связывается с ферментом фанезилпирофосфат-синтазой, что блокирует синтез фанезилдифосфата, необходимого для образования геранил-геранил-дифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу [273].

Алендроновая кислота**

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, ГКО.

Противопоказания к применению: стриктура пищевода, ахалазия, неспособность больного стоять или сидеть прямо по крайней мере 30 мин после приема препарата, гипокальциемия, повышенная чувствительность к алендроновой кислоте.

Режим назначения: Препарат выпускается в таблетках по 70 мг. Принимается перорально 1 раз в 7 дней перорально. Алендроновая кислота** должна быть принята утром натощак за 30 мин до еды, их необходимо запивать стаканом простой воды. После приема таблетки важно сохранять вертикальное положение тела в течение 30–40 минут для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, нельзя принимать пищу или жидкость, кроме простой воды.

Ибандроновая кислота

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз.

Противопоказания к применению. Для всех лекарственных форм: повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата; гипокальциемия. Для раствора для в/в введения: беременность; период кормления грудью, тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови >200 мкмоль/л (2,3 мг/дл) или клиренс креатинина <30 мл/мин). С осторожностью (для таблеток) — тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Режим назначения: Препарат выпускается в таблетках по 150 мг и растворах для инъекции 3 мг в 3 мл. Таблетированную ибандроновую кислоту следует принимать с частотой 1 раз в месяц, утром натощак, запивая стаканом простой воды. После приема препарата необходимо сохранять вертикальное положение тела и воздержаться от приема пищи и других лекарственных препаратов в течение 60 мин. Ибандроновая кислота в форме 3 мг в 3 мл шприце вводится внутривенно в течение 15–30 секунд с частотой 1 раза в 3 месяца.

Ризедроновая кислота

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, ГКО.

Противопоказания к применению: стриктура пищевода, ахалазия, неспособность больного стоять или сидеть прямо по крайней мере 30 мин после приема препарата, гипокальциемия, повышенная чувствительность к ризедроновой кислоте.

Режим назначения: Препарат выпускается в таблетках по 35 мг. Принимается перорально 1 раз в 7 дней перорально. Ризедроновая кислота должна быть принята утром натощак за 30 мин до еды, их необходимо запивать стаканом простой воды. После приема таблетки важно сохранять вертикальное положение тела в течение 30–40 минут для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, нельзя принимать пищу или жидкость, кроме простой воды.

Золедроновая кислота**

Показания к применению: постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, ГКО, профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией), профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости.

Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим БФ и другим компонентам препарата, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемия; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Режим назначения: Препарат выпускается во флаконах 5 мг/100 мл. Вводится внутривенно с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Для лечения остеопороза частота введения – 1 раз в год, для профилактики – 1 раз в 2 года.

Безопасность лечения БФ

Нежелательные явления со стороны желудочно-го тракта (трудности при глотании, эзофагит и гастрит) встречаются при применении пероральных препаратов из группы БФ, внутривенные БФ не оказывают влияния на желудочно-кишечный тракт. Все БФ выводятся в неизменном виде почками и противопоказаны пациентам с СКФ ниже 30–35 мл/мин. Для выявления пациентов группы риска необходимо контролировать уровень креатинина крови до начала лечения [274]. Для внутривенных БФ характерна гриппоподобная реакция (возможно развитие реакции и при приеме таблетированных препаратов, но реже) в ответ на введение препарата. Так, по данным клинического исследования гриппоподобная реакция (повышение температуры тела, артралгии, миалгии, слабость и т.д.) наблюдалась в 32% случаев после первого введения золедроновой кислоты**, в 7% после второй инфузии и в 2% после третьего введения. Данные симптомы, как правило, исчезают спустя 3 дня после введения БФ [274]. Прием нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола) облегчает симптомы гриппоподобной реакции.

На фоне длительного применения БФ для лечения остеопороза были зарегистрированы случаи остеонекроза

челюсти. Данное осложнение более распространено при лечении онкологических заболеваний, при введении высоких доз БФ. Риск развития остеонекроза челюсти при лечении остеопороза увеличивается, если продолжительность терапии БФ составляет более пяти лет [275]. К редким осложнениям при длительном лечении БФ (более пяти лет) относятся патологические атипичные переломы бедренной кости. Часто таким переломам предшествует боль в области бедра и паха, которая может быть двусторонней. При подозрении на атипичный перелом бедренной кости необходимо выполнить рентгенографическое исследование обеих бедренных костей, при необходимости МРТ [190]. В некоторых случаях при атипичном переломе бедренной кости требуется хирургическое вмешательство, но чаще придерживаются консервативной тактики. При возникновении таких переломов необходимо прекратить лечение БФ.

Моноклональное антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) – деносумаб.**

Деносумаб** – человеческое антитело к RANKL [155, 156]. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов.

В отличие от БФ – деносумаб** уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом деносумаб** не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [157].

Показания к применению:

- постменопаузальный остеопороз;
- остеопороз у мужчин;
- ГКО;
- предупреждение потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию [153-158].

Безопасность применения деносумаба**

По результатам трёхлетнего исследования с участием 7868 человек препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Статистически значимо чаще у пациентов, получавших деносумаб**, наблюдалась экзема (118 чел. – 3% по сравнению с 65 чел. – 1,7% в группе плацебо), метеоризм (84 чел. – 2,2% по сравнению с 53 чел. 1,4% плацебо), воспаление подкожной жировой клетчатки (в том числе рожистое воспаление) 12 человек (0,3%) по сравнению 1 человеком (<0,1%) в группе плацебо [155]. Деносумаб** может способствовать развитию гипокальцемии, поэтому важно компенсировать дефицит витамина D до начала лечения и обеспечить достаточное поступление кальция.

Остеонекроз нижней челюсти на фоне терапии деносумабом** развивается крайне редко и встречается при

лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями с метастатическим поражением скелета (при более высоких дозах препарата). Атипичные переломы бедренной кости редко ассоциированы с применением деносумаба**.

Польза от лечения деносумабом** значимо превосходит риски редких нежелательных эффектов.

Противопоказания и ограничения терапии деносумабом**

Гипокальциемия, повышенная чувствительность к препарату. Беременность или кормление грудью.

Режим назначения деносумаба**

Для лечения остеопороза деносумаб** вводится подкожно в дозе 60 мг каждые 6 месяцев. Препарат выпускается в шприце с предварительно набранной дозой.

Терипаратид**

Терипаратид** (генноинженерный фрагмента молекулы паратгормона (1-34 ПТГ)) относится к анаболической терапии остеопороза. Под анаболическим эффектом, в данном случае, понимается преимущественное действие на остеобласт, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, уменьшение их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту (через Wnt сигнал), и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле костного ремоделирования, а также активации моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий [276, 277].

Режим назначения

Подкожные инъекции в дозе 20 мкг 1 раз в сутки, ежедневно. Терипаратид** выпускается в стеклянном картридже, который укреплён в одноразовую ручку, рассчитанную для введения 28 доз. Хранить препарат необходимо в холодильнике, однако в течение нескольких часов (до 36 часов), возможно, пребывание при комнатной температуре.

Показания к применению:

- постменопаузальный остеопороз;
- остеопороз у мужчин;
- ГКО.

Нежелательные явления

Наиболее частые нежелательные явления (менее 10% испытуемых) были головокружение и судороги в ногах [176, 278]. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после инъекции, 11% - у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида** [176]. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4-6 часов после инъекции и полностью нормализовалось через 24 часа. Увеличение кальциурии отличалось недостоверно от группы контроля и не ассоциировалось с увеличением риска мочекаменной болезни. Антитела к терипаратиду** были обнаружены у 3-8% женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на МПК или уровень кальция.

Применение терипаратида** у пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (30-49 мл/мин) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, но это не сочеталось с увеличением риска подагры, артралгией или камнеобразованием в почках [279].

Противопоказания и ограничения

Гиперкальциемия, первичный гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, необъяснимое повышение щелочной фосфатазы, остеогенная саркома, незакрытые зоны роста, облечение скелета в анамнезе, беременность или кормление грудью, злокачественные новообразования костной ткани или метастатическое поражение кости, аллергическая реакция к терипаратиду или компонентам растворителя.

Стронция ранелат**

Стронция ранелат** 2 г в саше для приема ежедневно в ходе клинических исследований демонстрировал умеренную противопереломную эффективность (Приложение А3.1). Снижение риска переломов бедренной кости наблюдалось только в субпопуляции пациентов старше 74 лет с остеопорозом в шейке бедренной кости. «Двойной», или слабый анаболический эффект на костную ткань при применении стронция ранелата** [212] не подтвердился в дальнейших исследованиях [280]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция в кристаллической решетке гидроксиапатита было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [280, 281].

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.2

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ПРИЧИН ОСТЕОПОРОЗА И ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТА.

ПЛАЗМА или СЫВОРОТКА

Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе

Полный общеклинический анализ крови (анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – симптомы онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и др. патологии)

Биохимический анализ (общий кальций, ионизированный кальций, креатинин (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), неорганический фосфор, общий магний, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза) – исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии

ПО ПОКАЗАНИЯМ (при наличии клинической картины, по мнению врача)

Тиреотропный гормон (ТТГ) +/- свободный Т4 (патология щитовидной железы)

25(ОН)-витамин D (диагностика нарушений минерализации скелета)

Паратиреоидный гормон (ПТГ) (диагностика гипер- и гипопаратиреоза)

Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма)

Проведение у отдельных групп пациентов (редко)

- Электрофорез белков в сыворотке крови (SPEP), иммунофиксация белков сыворотки крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (диагностика злокачественных моноклональных гаммапатий: множественная миелома и др.)
- Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG) (диагностика глютеновой энтеропатии)
- Железо и ферритин (нарушения всасывания, анемии)
- Гомоцистеин (наследственный синдром гомоцистинурии)
- Пролактин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин)
- Триптаза (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе)

МОЧА

(при условии скорости клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин)

Проведение у отдельных групп пациентов (редко)

- Электрофорез белков (UPEP) (диагностика множественной миеломы и др. моноклональных гаммапатий)
- Определение кальция, фосфора в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфопенических форм остеомалации)
- Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм)
- Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли)

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.3
МЕТОД ОЦЕНКИ КОМПРЕССИОННЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ [83, 84]

Норма (0 степень)	Передняя деформация	Средняя деформация	Задняя деформация
			
Перелом 1 степени (начальная деформация, снижение высоты тела на 20%)			
Перелом 2 степени (средняя деформация, снижение высоты тела на 20–40%)			
Перелом 3 степени (выраженная деформация, снижение высоты тела позвонка более 40%)			

ПРИЛОЖЕНИЕ А 3.4
СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТАХ НА 100 Г [249]

Продукт	Кальций (мг)
Молоко и кисломолочные продукты	
Молоко 1,5%–3,5%	120
Молоко топленое 4%	124
Сливки	90
Кефир 1%–3,2%	120
Ацидофилин	126
Напиток «Снежок», «Фруктово-ягодный»	109
Простокваша 1%–3,2%	118
Ряженка 1%–6%	124
Варенец 2,5%	118
Йогурт	124
Творог нежирный, 2%	120
Творог 9%	164
Творог 18%	150
Сыр домашний нежирный	166
Масса творожная «Московская»	135
Масса творожная «Особая»	120
Сырок ванильный глазированный	105
Сметана	90
Мороженое пломбир	156
Сыры	
Сусанинский, Костромской, Латвийский, Российский	900
Пошехонский, Углический, Голландский, Чеддер, Советский, Швейцарский	1000
Адыгейский, Камамбер	520
Брынза, сулугуни, колбасный (копченый)	630
Сыры плавленые	300

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1.

Оценка риска перелома по шкале FRAX [3]

Название на русском языке: ФРАКС – Инструмент оценки риска перелома

Оригинальное название (если есть): FRAX®

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка риска перелома

Содержание: Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием минеральной плотности кости ответьте на следующие вопросы.

АНКЕТА:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения			
Возраст:			
Дата рождения:	год	месяц	день
2. Пол ☐ Мужской ☐ женский			
3. Вес (кг)			
4. Рост (см)			
5. Предшествующий перелом	☒	нет	☐ да
6. Перелом бедра у родителей	☒	нет	☐ да
7. Курение в настоящее время	☒	нет	☐ да
8. Глюкокортикостероиды	☒	нет	☐ да
9. Ревматоидный артрит	☒	нет	☐ да
10. Вторичный остеопороз	☒	нет	☐ да
11. Алкоголь от 3 единиц и более в день	☒	нет	☐ да
12. Минеральная плотность кости (МПК)			

Ключ (интерпретация):

Результат оценки риска перелома в оранжевой зоне: рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. При выявлении остеопороза (Т-критерий $\leq -2,5$) показано назначение антиостеопоротической терапии без повторной оценки риска перелома.

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНОСУМАБА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ И РАЗЛИЧНЫМИ СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



© И.А. Скрипникова*, О.В. Косматова, В.Е. Новиков, М.А. Мягкова, В.Н. Шишкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Возможные различия в результатах спланированных РКИ и реальной клинической практики явились поводом для анализа длительной терапии деносумабом у пациенток с остеопорозом (ОП) различного генеза в амбулаторных условиях.

Цель. Оценить эффективность длительного лечения деносумабом по влиянию на МПК и маркеры костного метаболизма, переносимость и последствия отмены препарата у пациенток с ОП различной этиологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт женщин с ОП различной этиологии, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» от 1 до 10 лет и регулярно получавших деносумаб 60 мг 1 раз в 6 месяцев подкожно (минимум 2 инъекции). Всем проводились: осмотр и антропометрическое исследование; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела бедра (ПОБ); лабораторные исследования: маркер костной резорбции СТх (β -crosslaps) в сыворотке крови; опрос о наличии нежелательных явлений.

Результаты. В исследование включено 148 пациенток, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (N=98) – не принимавшие, 2 группа (N=50) – принимавшие антиостеопорозную терапию (АТ) до назначения деносумаба. Длительная терапия деносумабом ассоциировалась с неуклонным достоверным увеличением МПК в позвоночнике и ПОБ, а также снижением концентрации СТх в сыворотке крови как у не принимавших, так и у принимавших ранее АТ. У 54% пациенток МПК в позвоночнике достигла значений остеопении, у 43,4% женщин определялись целевые значения МПК в шейке бедра (Т-критерий $\geq -2,0$ SD). В течение первого года терапии отмечалось снижение концентрации СТх на 67% ($p < 0,001$) у не принимавших и на 58% ($p < 0,001$) у принимавших ранее АТ. Прекращение терапии деносумабом без последующего приема АТ ассоциировалось с достоверным снижением МПК в позвоночнике (на 4,4-8,2%) в течение первого года после отмены препарата.

Заключение. Терапия деносумабом эффективно повышает МПК в позвоночнике и ПОБ и снижает уровень СТх как у не леченых пациенток, так и у тех, кто ранее получал АТ. При необходимости прекращения терапии следует обсудить дальнейшую тактику ведения пациента для предотвращения «синдрома отмены».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеопороз; минеральная плотность кости; деносумаб; низкотравматичные переломы; маркер костной резорбции СТх.

EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF DENOSUMAB IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS AND VARIOUS CONCOMITANT DISEASES

© Irina A. Skripnikova*, Olga V. Kosmatova, Valiry E. Novikov, Margarita A. Myagkova, Veronika N. Shishkova

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Background: Possible differences in the results of planned RCTs and real clinical practice were the reason for the analysis of long-term therapy with denosumab in patients with osteoporosis (OP) of various origins on an outpatient basis.

Aim: To assess the effectiveness of long-term administration of denosumab in terms of the effect on BMD and markers of bone metabolism, tolerance and consequences of drug withdrawal in patients with OP of various etiologies.

Materials And Methods: A retrospective analysis of the outpatient records of women with OP of various etiology, who were observed at the FSBI «NMRC TPM» from 1 to 10 years and regularly received denosumab 60 mg once every 6 months subcutaneously (at least 2 injections), was carried out. All completed examination and anthropometric research; DXA of the lumbar spine and proximal femur (PF); laboratory tests: marker of bone resorption CTx (β -crosslaps) in blood serum; survey on the presence of adverse events.

Results: The study included 148 patients who were divided into 2 groups: 1 (N=98) - did not take anti-osteoporotic therapy (AT), 2 (N=50) - who took AT before the appointment of denosumab. Long-term therapy with denosumab was associated with a steady and reliable increase in BMD in the spine and PF, as well as a decrease in the concentration of CTx of both those who didn't take and who previously took AT. In 54% of patients BMD in the spine reached values of osteopenia, in 43.4% of women target BMD values in the femoral neck were determined. During the first year of therapy, there was a decrease in the concentration of CTx by 67% in those who didn't take AT and by 58% in those who had previously taken AT. Discontinuation of denosumab therapy without subsequent administration of AT was associated with a significant decrease in BMD in the spine (by 4.4-8.2%) during the first year after discontinuation of the drug.



CONCLUSION: Denosumab therapy effectively increases BMD in the spine and PF and decreases CTx levels both in untreated patients and in those who previously received AT. It is necessary to discontinue therapy, further management of the patient should be discussed to prevent «withdrawal syndrome».

KEYWORDS: Osteoporosis; bone mineral density; denosumab; low-traumatic fractures; bone resorption marker CTx.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время для лечения остеопороза (ОП) используются разные классы препаратов, эффективность которых доказана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ). Одним из важных достижений фармакологической промышленности является разработка «таргетных» препаратов, представляющих собой моноклональные антитела к определенным белкам, которые находят все более широкое применение в терапии различных заболеваний. Таким препаратом, зарегистрированным в Российской Федерации в 2011 г для лечения ОП, является Деносумаб. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду и осуществляет свое действие в регуляции цепи RANKL-RANK-OPG, основного регулятора костной резорбции, аналогично остеопротегерину.

Высокая эффективность деносумаба в снижении риска как позвоночных, так и периферических переломов у женщин в постменопаузе продемонстрирована в основном РКИ FREEDOM. В продленной фазе этого исследования, помимо неуклонного роста минеральной плотности кости (МПК) во всех отделах скелета и стойкого подавления маркеров костного обмена, был также отмечен благоприятный профиль переносимости длительного (10-летнего) лечения деносумабом [1]. В мета-анализе, где сравнивалась эффективность деносумаба и, в основном, пероральных бисфосфонатов (БФ) (только одно исследование с парентеральными БФ) была показана равнозначная эффективность препаратов в отношении риска переломов и сходный профиль безопасности. Однако по силе антирезорбтивного эффекта и степени прироста МПК в позвоночнике, проксимальном отделе бедра (ПОБ) и предплечье деносумаб значительно превосходил БФ [2]. Особенность действия деносумаба на костную ткань заключается в том, что он реализует свое антирезорбтивное действие (препятствует образованию зрелых остеокластов), циркулируя в межклеточной жидкости, не связываясь с гидроксиапатитом костной ткани и не накапливаясь в ней, подобно БФ, что обуславливает отсутствие пролонгированного эффекта препарата и его обратимость. Клинически это может проявляться в быстрой потере МПК, увеличении концентрации маркеров костного метаболизма в крови и развитии переломов в течение первого года после выведения препарата из кровеносного русла [3-5]. Этот феномен получил название «синдром отмены» или «синдром рикошета».

Назначение деносумаба предпочтительно в ряде ситуаций: пациентам с почечной недостаточностью вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, поскольку деносумаб не влияет на почечную функцию [6], при более выраженном снижении МПК в ПОБ или предплечье, где доминирует кортикальная кость [7]. Кроме того, в РКИ показано, что деносумаб, назначенный па-

циентам, получавшим ранее терапию БФ, способен обеспечить им дополнительный эффект в плане повышения МПК и снижения концентрации маркеров костного метаболизма в большей степени, чем у пациенток, продолжавших лечение БФ, при аналогичном профиле переносимости [8, 9]. После прекращения лечения деносумабом при повторном его назначении через 1 год отмечалось увеличение МПК до уровня, который был на момент отмены препарата, и снижение концентрации костных маркеров [10].

В настоящее время продолжают поиски оптимальных схем и режимов терапии ОП, использующих преимущества тех или иных препаратов для достижения максимальной эффективности лечения. В систематическом обзоре Европейского общества кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society, ECTS) в 2017 г было рекомендовано оценивать эффективность терапии деносумабом не менее чем через 3 года, а у пациентов с высоким риском переломов продолжать лечение до 10 лет. При этом, у пациентов, достигших на фоне терапии деносумабом целевых значений Т-критерия в шейке бедра ($-2,0$ SD) и при отсутствии новых переломов, можно отменить терапию, но для предотвращения потери костной массы и развития переломов необходимо рассмотреть назначение БФ [11]. Аналогичная позиция в отношении тактики ведения пациентов была принята отечественными экспертами. Рекомендовано через 6 месяцев после прекращения лечения деносумабом (6 месяцев от последней инъекции) всем пациентам назначать таблетированные БФ или золедроновую кислоту. При назначении золедроновой кислоты требуется дополнительный перерыв до 65 дней [12].

Показаниями для назначения деносумаба являются: а) лечение постменопаузального ОП и ОП у мужчин при повышенном риске переломов; б) лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов; в) лечение потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

Возможные различия в результатах спланированных РКИ и реальной клинической практики побудили нас проанализировать длительную терапию деносумабом у пациенток с ОП различного генеза и сопутствующими заболеваниями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность длительного приема деносумаба по влиянию на МПК и маркеры костного метаболизма, переносимость и последствия отмены препарата у пациенток с ОП различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ (НМИЦ ТПМ).

Время исследования. Январь 2010 – декабрь 2020.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Популяция женщин из числа обратившихся в консультативное отделение НМИЦ ТПМ с целью диагностики и лечения ОП.

Критерии включения:

- женский пол;
- установленной диагноз ОП различной этиологии;
- регулярное введение деносумаба 60 мг 1 раз в 6 месяцев подкожно за период от 1 до 10 лет (минимум 2 инъекции).

Критерии исключения: пропуск введения очередной дозы препарата.

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

Произвольный.

Дизайн исследования

Одноцентровое одновыборочное интервенционное динамическое ретроспективное исследование. Проведен ретроспективно анализ амбулаторных карт женщин с ОП, которым было назначено лечение деносумабом и продолжалось в течение от 1 до 10 лет.

Методы

Всем пациенткам проводились: осмотр и антропометрическое исследование; оценка риска переломов с использованием калькулятора FRAX перед началом терапии; опрос о наличии нежелательных явлений; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника (L1-L4) в задне-передней проекции и ПОБ на аппаратах Hologic Delpi W (США) и Lunar Expert (США). Диагноз «остеопороз» устанавливали согласно классификации ВОЗ при Т-критерии $-2,5$ SD и ниже. Измерения в динамике выполнялись 1 раз в год на одном и том же приборе. Была проведена перекрестная калибровка оборудования, показатели МПК были унифицированы и приведены к показателям, используемым в базе Hologic с помощью поправочных коэффициентов. Определение общего кальция, общей щелочной фосфатазы и креатинина проводилось на биохимическом анализаторе Architectc8000 (Abbott, США). Маркер костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх) исследовали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (β -crosslaps).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0 с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом параметров, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего

арифметического значения (SD). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью стандартных критериев значимости: χ^2 Пирсона, парный и непарный критерий Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические тесты: при сравнении двух групп использовали парный корреляционный анализ по методу Спирмена, с определением двухсторонней значимости показателей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование основано на ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов, которые официально получали консультацию в поликлинических условиях и назначение препарата согласно показаниям и установленному диагнозу, что не предусматривает этической экспертизы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После отбора амбулаторных карт согласно принятым критериям, в исследование было включено 148 женщин, регулярно принимавших деносумаб 60 мг 1 раз в 6 месяцев в течение периода от 1 до 10 лет. Только 4 пациентки получили инъекции через больший интервал времени (8-10 месяцев). 2 пациентки начали лечение деносумабом в других странах до регистрации препарата в РФ, а наблюдение проводилось в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ.

Для повышения эффективности и безопасности лечения, до начала терапии всем была определена концентрация витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови, после чего пациенткам с его недостаточностью или дефицитом проведено насыщение, согласно рекомендациям Российского общества по остеопорозу и Эндокринологического общества (50 000 МЕ в неделю в течение 4-8 недель) с последующим переходом на поддерживающий прием (800-2000 МЕ/сут) в зависимости от степени недостаточности витамина D. Также все пациенты принимали препараты кальция, его суточное потребление составляло не менее 1000-1200 мг [13, 14].

Были выявлены следующие сопутствующие хронические заболевания: сахарный диабет 2 типа у 16 человек; язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки в стадии ремиссии у 14; целиалкия у 2; синдром «раздражённого кишечника» у 2; гипертоническая болезнь у 61; различные нарушения ритма сердца у 23; ИБС у 34; заболевания почек с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин у 8; гипотиреоз, требующий приёма левотироксина в максимальной дозе 75 мкг, у 14 человек; 6 женщин принимали ингибиторы ароматазы после мастэктомии по поводу рака молочной железы. Глюкокортикоидный ОП выявлен у 6 человек с ревматоидным артритом, у 2 с бронхиальной астмой и у 1 с миастенией.

Все пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа – не принимали антиостеопоротическую терапию (АТ) до назначения деносумаба, 2 группа – принимали ранее АТ. Почти все пациентки из 2 группы принимали до начала лечения деносумабом БФ в среднем 2,5 года и только четверо получали ранелат стронция или миакальцик

в течение 3-4 лет. Среди них 70% получали пероральные БФ, 30% – парентеральные (золедроновую и ибандроновую кислоту). Смена терапии была обусловлена снижением МПК на фоне отмены препаратов или отсутствием положительной динамики МПК при приеме БФ, а также при развитии новых переломов. Медиана 10-летней вероятности основных переломов по FRAX у 98 пациенток, не получавших ранее АТ, составила 19,4 %, перелома шейки бедра (ШБ) – 4,9%, т.е. в исследование были включены пациенты с высоким и очень высоким риском переломов.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациенток составил $65,4 \pm 8,9$ лет. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным параметрам на базовом уровне перед началом лечения деносумабом.

Динамика МПК и маркера костной резорбции СТх была прослежена на протяжении разного периода времени: от 1 до 10 лет. За весь период наблюдения отмечался неуклонный достоверный прирост МПК во всех обследованных участках скелета (рис.1).

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациенток.

Параметр	Общая группа (n=148) M±SD	1 группа (n=98) M±SD	2 группа (n=50) M±SD	p
Возраст, лет	$65,4 \pm 8,9$	$66,2 \pm 8,7$	$63,3 \pm 8,8$	0,15
Возраст менопаузы, лет	$49,2 \pm 2,4$	$49,5 \pm 2,5$	$48,6 \pm 2,06$	0,52
Возраст установленного диагноза ОП, лет	$59,3 \pm 8,9$	$61,3 \pm 9,0$	$55,3 \pm 7,3$	0,06
Т-критерий L1-L4, SD	$-3,1 \pm 1,05$	$-3,07 \pm 1,02$	$-3,27 \pm 1,10$	0,27
МПК L1-L4, г/см ²	$0,724 \pm 0,13$	$0,719 \pm 0,12$	$0,735 \pm 0,15$	0,50
Т-критерий ШБ, SD	$-2,3 \pm 0,62$	$-2,28 \pm 0,58$	$-2,4 \pm 0,67$	0,14
МПК ШБ, г/см ²	$0,618 \pm 0,11$	$0,610 \pm 0,12$	$0,634 \pm 0,08$	0,22
Т-критерий ПОБ (Total), SD	$-1,8 \pm 0,66$	$-1,7 \pm 0,65$	$-1,9 \pm 0,66$	0,22
МПК ПОБ (Total), г/см ²	$0,728 \pm 0,09$	$0,733 \pm 0,09$	$0,720 \pm 0,09$	0,45
Общее количество переломов, n	139	85	54	0,09
Переломы позвонков, n	65 (46,7%)	36 (42,4%)	29 (53,7%)	0,25
Переломы бедра, n	6 (4,3%)	4 (4,7%)	2 (3,7%)	0,88
Переломы лучевой кости, n	41 (29,5%)	25 (29,4%)	16 (29,6%)	0,62
Другие переломы (ребра, голеностоп, локтевая кость), n	27 (19,4%)	20 (23,5%)	7 (13%)	0,51
Креатинин, мкмоль/л	$87 \pm 8,2$	$86 \pm 7,8$	$88 \pm 9,6$	0,64
Кальций общий, ммоль/л	$2,45 \pm 0,08$	$2,46 \pm 0,09$	$2,43 \pm 0,07$	0,52
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л	84 ± 19	85 ± 22	82 ± 18	0,61
СТх в сыворотке крови, нг/мл	$0,520 \pm 0,29$	$0,544 \pm 0,28$	$0,470 \pm 0,29$	0,17

Примечание: р – между 1 и 2 группой; ОП – остеопороз; SD – стандартное отклонение; МПК – минеральная плотность кости; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра; СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа.

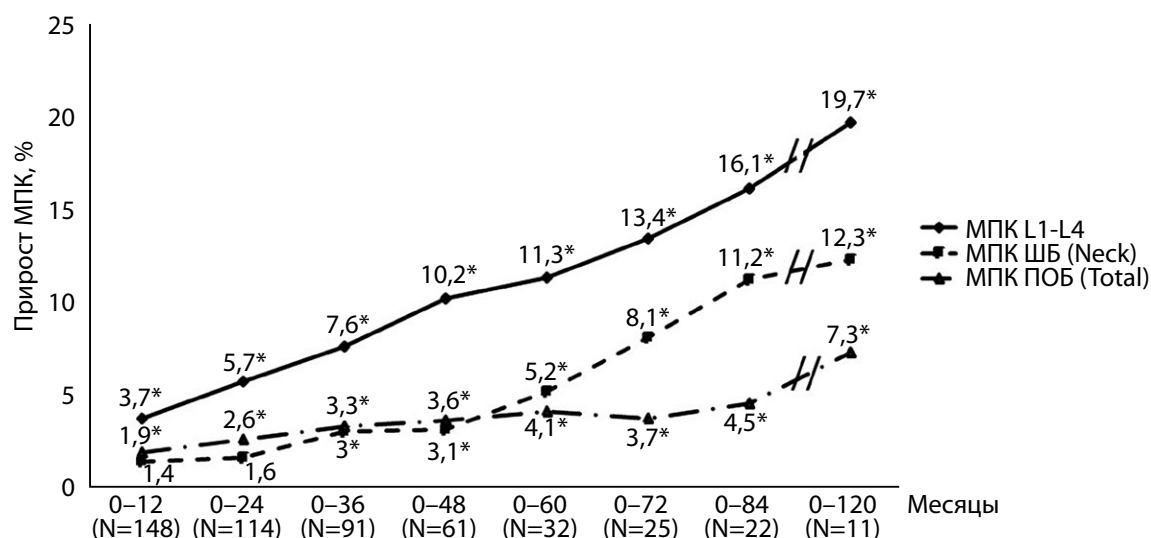


Рис. 1. Динамика МПК за период наблюдения.

Примечание: * – $p < 0,001$ в сравнении с базовым измерением МПК.

У 11 пациенток, наиболее длительно принимавших терапию деносумабом (9,3 года), прирост МПК был максимальным и составил в позвоночнике 19,7%, в ШБ – 12,3%. Эти результаты согласуются с данными продленной фазы исследования FREEDOM, наблюдавшей 4550 пациенток, продолживших прием деносумаба в течение еще 7 лет после основного 3-х летнего лечения, где прирост МПК за 10 лет в позвоночнике составил 21,7%, в ШБ – 9,0% [1].

Прослежена динамика МПК у пациенток с подтвержденным ОП в отдельных участках скелета. По результатам DXA позвоночника, среди 148 человек, низкие значения МПК по Т-критерию (ниже -2,5 SD) выявлены у 120 человек, медиана Т-критерия составила -3,1 SD. За период наблюдения у 62 (54%) пациенток показатели МПК в позвоночнике достигли значений, соответствующих остеопении. У 58 пациентов МПК в позвоночнике сохранялась по Т-критерию ниже -2,5 SD. До начала лечения Т-критерий у них для области позвоночника был более низким, чем у пациенток, достигших остеопении, его медиана составила -3,9 SD и повысилась через 36 месяцев до -3,5 SD. Повышение МПК у этой категории пациентов было достоверным и расценивалось как положительная

динамика, несмотря на отсутствие перехода в зону остеопении. У 69 пациенток были выявлены низкие значения МПК по Т-критерию (ниже -2,5 SD) в ШБ. За весь период наблюдения 30 (43,4%) женщин достигли целевых значений МПК в ШБ (Т-критерий -2,0 SD и выше).

Также были проанализированы изменения МПК у пациенток, принимавших и не принимавших АТ (табл. 2). До начала лечения деносумабом показатели МПК по Т-критерию как в позвоночнике, так и в ШБ в обеих группах не различались.

Динамика СТх на фоне лечения деносумабом у пациенток, не принимавших и принимавших АТ, представлена на рисунке 2. Через 6 месяцев после начала терапии деносумабом наблюдалось выраженное снижение этого показателя на 48% ($p < 0,001$) как у не принимавших, так и у принимавших ранее препараты для лечения ОП, а через 12 месяцев – на 67% ($p < 0,001$) у не принимавших и на 58% ($p < 0,001$) у получавших ранее АТ. Различий между группами не выявлено.

У всех пациенток уровни общего кальция, общей щелочной фосфатазы и креатинина на момент включения в исследование находились в пределах референсных значений,

Таблица 2. Динамика МПК у пациенток, принимавших и не принимавших препараты для лечения ОП до назначения деносумаба.

Период лечения (месяца)	L1-L4					Neck (шейка бедра)		
	1 группа		2 группа		P	1 группа	2 группа	P
	Т-Критерий, SD	n	Т-критерий, SD	n		Т-критерий, SD	Т-критерий, SD	
0	-3,10	97	-3,2	51	0,27	-2,28	-2,44	0,14
12	-2,79	97	-3,0	51	0,22	-2,16	-2,35	0,05
24	-2,61	77	-2,77	37	0,32	-2,06	-2,27	0,05
36	-2,59	65	-2,63	26	0,41	-2,01	-2,21	0,14
48	-2,66	39	-2,55	22	0,15	-2,14	-2,22	0,57
60	-2,38	22	-2,46	10	0,21	-2,02	-2,11	0,55
72	-2,24	17	-2,32	8	0,23	-2,08	-1,91	0,26
84-96	-2,22	14	-2,30	8	0,56	-1,82	-1,81	0,17

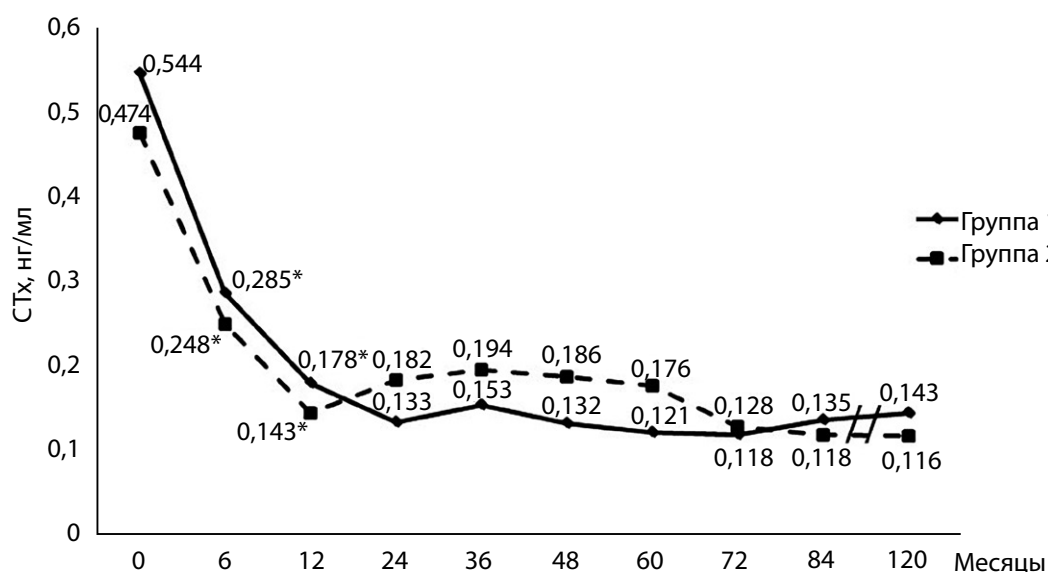


Рис. 2. Динамика СТх у пациенток, не принимавших и принимавших антиостеопорозную терапию до начала лечения деносумабом.

Примечание: * – $p < 0,001$ между значениями СТх внутри группы.

за период наблюдения клинически значимых достоверных изменений этих показателей не наблюдалось.

За период наблюдения рентгенологически подтвержденные переломы позвонков были выявлены у 3-х пациенток в первые четыре месяца терапии. Следует отметить, что у этих пациенток наблюдались очень низкие значения МПК в позвоночнике и Т-критерий у них составил -3,7, -4,9, -5,0 SD. У одной пациентки произошел перелом лучевой кости, также в первый год терапии. Переломов ШБ и других периферических переломов зарегистрировано не было. В другом исследовании, где оценивалось применение деносумаба в реальной клинической практике, было отмечено, что статистически значимое снижение частоты переломов на фоне терапии деносумабом (на 51%; 95% ДИ 42-59%) наблюдалось к концу 12 месяцев терапии, по сравнению с первыми тремя месяцами после её начала [15].

Переносимость терапии деносумабом была хорошая, не было зарегистрировано отмены препарата по причине нежелательных явлений. Результаты данного исследования согласовывались с исследованием Рожинской Л.Я. и соавт., в котором безопасность лечения деносумабом наряду со значимым повышением МПК в позвоночнике, ПОВ и лучевой кости была продемонстрирована у пациенток с постменопаузальным, глюкокортикоидным ОП и снижением костной массы на фоне первичного гиперпаратиреоза [16].

По данным проведенных РКИ, выявлено, что у тех пациенток, которым после отмены деносумаба не была назначена терапия БФ, отмечается потеря МПК уже в течение первого года. Так, в исследовании post-FREEDOM потеря МПК в позвоночнике у таких пациенток составила 8,1%, в ШБ – 6 %, в бедре в целом – 8,4%, а в среднем в течение первого года после прекращения терапии потеря МПК во всех участках скелета составляла 5–11% [17]. А в РКИ II фазы с участием 674 женщин, отмена деносумаба после 4-х летнего приёма, на фоне которого наблюдалось увеличение МПК поясничного отдела позвоночника с 9,4% до 11,8%, бедра с 4,0% до 6,1%, привела к снижению МПК на 6,6% в поясничном отделе позвоночника и на 5,3% в ПОВ также в течение первых 12 месяцев после прекращения лечения. При возобновлении терапии деносумабом МПК поясничного отдела позвоночника вновь увеличилась на 9,0%. Изменения МПК сопровождались соответствующей динамикой концентрации костных маркеров в крови: повышением их на фоне отмены препарата и снижением при возобновлении терапии [9].

В нашем исследовании 4 пациентки, получавшие деносумаб в течение 3-х лет и достигшие целевых значений МПК в ШБ (Т-критерий ≥ -2 SD), для закрепления полученного эффекта принимали алендронат 70 мг в неделю в течение 3-6 месяцев и отменили самостоятельно из-за появления нежелательных эффектов со стороны ЖКТ (изжога, боль в эпигастрии, эрозивный гастрит). Пациенты также прекратили прием кальция и витамина D. При повторной денситометрии через год после отмены деносумаба потеря МПК в позвоночнике составила 4,4-8,2%, что послужило причиной возобновления терапии деносумабом, на фоне которой через 12 месяцев у всех пациенток наблюдалось увеличение МПК в позвоночнике на 4,3-6,8%.

У 5 пациенток после достижения целевых значений МПК в ШБ и дальнейшем назначении инфузии Акласты через 6 месяцев +65 дней, спустя год после введения препарата отмечалось недостоверное снижение МПК на 2,5% в позвоночнике и на 1% в ШБ, переломов не зафиксировано. Пациенты находятся под наблюдением и продолжают принимать кальций и витамин D в поддерживающих дозах.

Динамика МПК также была прослежена у 6 пациенток, которые отменили введение деносумаба после 2-4 инъекций по разным причинам, в том числе связанным с заболеванием новой коронавирусной инфекцией. Пациенты продолжали принимать препараты кальция и витамина D. При измерении МПК через 16-18 месяцев после последней инъекции отмечалось снижение костной массы на 4-8,5% в позвоночнике и на 1,5-2% в ШБ. У 1 пациентки произошел перелом позвонка при падении с высоты своего роста.

Таким образом, в результате проведенного анализа длительной терапии деносумабом у женщин в постменопаузе можно сделать следующие выводы:

У пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, способствующими снижению костной массы или не влияющими на нее, отмечался значимый прирост МПК в позвоночнике и ПОВ, а также снижение маркера костной резорбции СТх, что отражает выраженный антирезорбтивный эффект препарата.

В течение длительного периода введения препарата (максимально допустимого) не было отмечено нежелательных эффектов, повлекших отмену препарата.

Сравнение групп пациентов, получающих и не получающих антиостеопорозную терапию до назначения деносумаба, не выявило различий в динамике МПК, маркера костной резорбции СТх и переносимости препарата.

Единичные случаи отмены препарата не позволили провести полноценную статистическую обработку и показать частоту новых переломов, однако был подтвержден эффект отмены препарата, заключающийся в быстром снижении МПК и повышении СТх.

Назначение БФ после отмены деносумаба не сохраняло МПК на достигнутом уровне, но снижало скорость потерь костной массы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения деносумаба в амбулаторной практике подтвердил высокую эффективность и хорошую переносимость длительного применения препарата у пациенток с ОП различного генеза. Терапия деносумабом эффективно повышала МПК в обследованных участках скелета как у нелеченых пациенток, так и у тех, кто ранее получал АТ. Выраженное снижением уровня СТх свидетельствует о мощной антирезорбтивной активности препарата. Однако, учитывая механизм действия деносумаба, пациент должен быть проинформирован о риске возникновения «синдрома рикошета» при нарушении режима лечения и самостоятельной отмене препарата. При необходимости прекращения терапии деносумабом пациент обязательно должен проконсультироваться с врачом и обсудить возможные варианты дальнейшей тактики ведения.

Ограничения исследования

Небольшое число женщин, прослеженных после прекращения лечения деносумабом, не позволило статистически обосновано оценить эффекты отмены препарата и поэтому этот фрагмент носит описательный характер.

Направления дальнейших исследований

Перспективы дальнейшего развития темы заключаются в наблюдении за пациентами, которые прекратили терапию деносумабом, и оценке динамики МПК и переломов в разные сроки после отмены препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Исследование ретроспективное и не предусматривало каких-либо затрат.

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

Участие авторов. Скрипникова И.А. – вклад в концепцию и дизайн

исследования, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Косматова О.В. – вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи. Новиков В.Е. – вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Мягкова М.А. – вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Шишкова В.Н. – вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
- Wu J, Zhang Q, Yan G, et al. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *J Orthop Sur and Res.* 2018;13(1):194. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0865-3>
- Tsourd E, Zillikens MC. Certainties and Uncertainties About Denosumab Discontinuation. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0436-y>
- Brown JP, Dempster DW, Ding B, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: Off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2737-2744. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.448>
- Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int.* 2016; 27(5):1929-1930. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3459-5>
- Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012;27(7):1471-1479. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1613>
- Bolognese MA, Teglbaerg CS, Zanchetta JR, et al. Denosumab significantly increases DXA BMD at both trabecular and cortical sites: results from the FREEDOM study. *J Clin Densitom.* 2013;16(2):147-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.02.006>
- Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, Huber J, et al. Update on denosumab in postmenopausal osteoporosis—recent clinical data. *Wien Med Wochenschr.* 2012;162(17-18):374-379. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0116-x>
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090716>
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43(2):222-229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.04.007>
- Tsourd E, Langdahl B, Cohen-Solal, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
- Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б., и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) // *Остеопороз и остеопатии.* - 2018. - Т. 21. - № 1. - С. 17-22. [Belaya ZhE, Bilezikian JP, Ershova OB, et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):17-22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9760>
- Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. М.: GEOTAR-Media, 2016]
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии.* - 2016. - Т. 62. - № 4. - С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
- Yusuf AA, Cummings SR, Nelson B, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in postmenopausal women. *Arch of Osteoporos.* 2018;13(1):32-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0439-3>
- Рожинская Л.Я., Гронская С.А., Мамедова Е.О., и др. Применение деносумаба для лечения остеопороза различного генеза в клинической практике // *Остеопороз и остеопатии.* - 2020. - Т. 23. - № 1. - С. 4-13. [Rozhinskaya LYa, Gronskaya SA, Mamedova EO, et al. The comparative effectiveness of denosumab treatment in patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and glucocorticoid-induced osteoporosis in real clinical practice. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(1):4-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12415>
- Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, et al. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4242-6>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Скрипникова Ирина Анатольевна**, д.м.н. [**Irina A. Skripnikova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3 [address: Petroverigsky lane 10, b.3, 101990, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; ResearcherID: O-4772-2016; Scopus Author ID: 6602554529; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Косматова Ольга Владимировна, к.м.н. [**Olga V. Kosmatova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>; ResearcherID: K-2592-2017; Scopus Author ID: 57201131523; eLibrary SPIN: 5320-1904; e-mail: ovkosm@mail.ru

Новиков Валерий Евгеньевич, к.м.н. [**Valery E. Novikov**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>; ResearcherID: K-3329-2017; Scopus Author ID: 7402005343; eLibrary SPIN: 9994-2964; e-mail: venovik@mail.ru

Мягкова Маргарита Анатольевна, к.м.н. [**Margarita A. Myagkova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0897-3811>; ResearcherID: J-8778-2017; Scopus Author ID: 57201077315; eLibrary SPIN: 6588-8034; e-mail: MMyagkova@gnicpm.ru

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н. [**Veronika N. Shishkova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>; ResearcherID: AAJ-2413-2021; Scopus Author ID: 25932318700; eLibrary SPIN: 8507-5980; e-mail: VShishkova@gnicpm.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 18.06.2021. Одобрена к публикации: 24.08.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Мягкова М.А., Шишкова В.Н. Опыт длительного применения дено-сумаба у женщин с остеопорозом и различными сопутствующими заболеваниями // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12922>

TO CITE THIS ARTICLE:

Skripnikova IA, Kosmatova OV, Novikov VE, Myagkova MA, Shishkova VN. Experience of long-term use of denosumab in women with osteoporosis and various concomitant diseases. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(2):48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12922>

