



Клинические рекомендации

## Остеопороз

МКБ 10: M80.0/M81.0/M82.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KP87

URL

Профессиональные ассоциации

- **Российская Ассоциация Эндокринологов при участии: Российская ассоциация остеопороза  
Российская ассоциация ревматологов Ассоциация травматологов-ортопедов России Российская  
ассоциация по менопаузе Ассоциация гинекологов-эндокринологов**

# Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

# Ключевые слова

Алендронат

Бисфосфонаты

Витамин D

Глюкокортикоидный остеопороз

Деносумаб

Денситометрия

Золедронат

Ибандронат

Кальций

Низкотравматический перелом

Остеопороз

Остеопоротический перелом

Постменопаузальный остеопороз

Терипаратид

Трабекулярный костный индекс

FRAX

# Список сокращений

БФ – бисфосфонаты

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКО - глюкокортикоидный остеопороз

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ККТ - количественная компьютерная томография

КТ - компьютерная томография

КЭЭ - конъюгированные эввинные эстрогены

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

МНО – международное нормализованное отношение

МПА - медроксипрогестерона ацетат

МПК - минеральная плотность кости

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НМГ - низкомолекулярные гепарины

НЯК – неспецифический язвенный колит

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПТГ - паратиреоидный гормон

РАЭ – российская ассоциация эндокринологов

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РМЖ - рак молочной железы

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМЭР - селективный модулятор эстрогеновых рецепторов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТКИ (ТBS) - трабекулярный костный индекс (trabecular bone score)

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ВМС – костный минеральный компонент

ВUA - широкополосное ослабление ультразвука

CTX - С-терминальный телопептид коллагена I типа

DXA - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

FRAX – алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов

ISCD - международное общество по клинической денситометрии

P1NP – аминотерминальный пропептид коллагена первого типа

pDXA – периферическая двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

QUS - количественная ультразвуковая денситометрия

RANKL - рецептор лиганда ядерного фактора капа-бета

SOS - скорость ультразвука

SPEP - электрофорез белков в сыворотке крови

UPEP - электрофорез белков

VFA - vertebral fracture assessment

WHI - The Woman's Health Initiative

\*\* - препарат введен в список жизненно-важных средств

# 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].

**Низкотравматический (низкоэнергетический), или остеопоротический перелом** - перелом, произошедший при минимальной травме, в подавляющем большинстве случаев, случившийся вследствие остеопороза. Некоторые эксперты предлагают использовать термин **патологический перелом**, то есть перелом вследствие заболевания, а не травматического воздействия, например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, перелом вследствие болезни Педжета и т.д. Перелом вследствие остеопороза также можно отнести к патологическому перелому. Однако далее для унификации будет использоваться термин «низкотравматический перелом».

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

**Тяжелый остеопороз** – это остеопороз с уже имеющимся в анамнезе низкотравматическим переломом: тела позвонка(ов), переломом бедра или множественными переломами независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным денситометрии. Переломы фаланг пальцев, костей черепа не зависимо от характера травмы не относятся к переломам вследствие остеопороза.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

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

Остеопоротические переломы могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

## 1.2 Этиология и патогенез

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]. 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 изменения. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависит 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, паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и тд. 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 снижением костной массы, МПК и/или нарушением внутренней микроархитектоники и как следствие переломами при минимальной травме [2].

## 1.3 Эпидемиология

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 [7]. В целом, остеопорозом страдают около 14 млн. человек и еще 20 млн. людей имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [8]. 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, приводя к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность, и смертность.

Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедра, лучевой кости и переломы тел позвонков, но также распространены переломы других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости и т.д.) [9]. 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 низкотравматический перелом, при этом наиболее распространены переломы тел позвонков [10].

Распространенность низкотравматических переломов тел позвонков составляет около 10% у мужчин и 12,7% у женщин [8]. 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 1992-1997гг, составила 100,9/100 000 населения, при этом достоверно чаще эти переломы зафиксированы среди женщин (115,5/100000) по сравнению с мужчинами (77,0/100000),  $p < 0,0001$  [7]. Частота переломов была наиболее низкой у лиц обоего пола в возрасте 50-54года и увеличивалась плавно до возраста 65 лет, а затем был отмечен ее экспоненциальный рост, особенно выраженный у женщин. За 5-летний период регистрации переломов отмечалось увеличение частоты переломов бедра как у женщин, так и мужчин [7]. Аналогичное исследование было проведено через 11 лет (2008-2009гг.) в четырех городах России. Оно показало, что частота переломов проксимального отдела бедра уже составляет 239 случаев на 100 000 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 [10].

Показатели смертности в течение первого года после перелома бедра составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [9]. 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 [11]. У больных, перенесших низкотравматические переломы, достоверно снижается качество жизни, которое лишь частично восстанавливается в среднем через 12-24 месяца в зависимости от локализации перелома [11]. Так, среди лиц, выживших после перелома бедра, каждый третий утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в длительном постоянном уходе. Восстановление качества жизни у выживших пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра, 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 426/100000 населения, превышая частоту перелома бедра в 3-7 раз у мужчин и 4-8 раз у женщин и достоверно превалируя у женщин.

При этом за 5-летний период отмечалось достоверное увеличение частоты переломов любой локализации, особенно у пациентов, которые уже перенесли перелом [7].

Усредненная стоимость 1 года лечения остеопороза, осложненного переломом, составляла 61151 рублей, при этом наиболее дорогостоящим является лечение больных с переломом проксимального отдела бедра, а наименее затратным – при переломе дистального отдела предплечья [12]. С учетом эпидемиологических данных о частоте низкотравматических переломов пересчет на население России в возрасте 50 лет и старше показал, что только прямые медицинские затраты на лечение низкотравматических переломов пяти основных локализаций за один год могут достигать около 25 млрд. рублей, при этом затраты на лечение больных 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 больных с переломом бедра в масштабах страны [12].

Сравнительное исследование социальных и экономических последствий перелома шейки бедра и инфаркта миокарда [13] 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 низкотравматических переломов. Так, например, к 2035 году у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин – на 43% [14].

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 Кодирование по МКБ 10

### Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом (M80.0):

M80.1 - Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников;

M80.2 - Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью;

M80.3 - Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике;

M80.4 - Лекарственный остеопороз с патологическим переломом;

M80.5 - Идиопатический остеопороз с патологическим переломом;

M80.8 - Другой остеопороз с патологическим переломом;

M80.9 - Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.

M82.1\* - Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34+).

### Постменопаузальный остеопороз (M81.0):

M81.1 - Остеопороз после удаления яичников;

M81.2 - Остеопороз, вызванный обездвиженностью;

M81.3 - Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания;

M81.4 - Лекарственный остеопороз;

M81.5 - Идиопатический остеопороз;

M81.8 - Другие остеопорозы;

M81.9 - Остеопороз неуточненный.

## 1.5 Классификация

**Первичный остеопороз** развивается как самостоятельное заболевание без выявленной другой 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, 15]. К первичному остеопорозу также относится идиопатический остеопороз, который развивается у женщин до менопаузы, мужчин до 50 лет и ювенильный остеопороз, который диагностируется у детей (до 18 лет). Идиопатические и ювенильные формы первичного остеопороза крайне 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 [15].

**Таблица 1. Состояния, заболевания и препараты, способные приводить к развитию вторичного остеопороза [15]**

<b>Факторы образа жизни</b>
Избыток витамина А
Выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела
Нарушения питания: <ul style="list-style-type: none"><li>• низкое потребление кальция</li><li>• дефицит витамина D</li><li>• переизбыток соли в рационе</li></ul>
<b>Генетические заболевания</b>

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
<b>Гипогонадные состояния</b>
Нечувствительность к андрогенам
Нервная анорексия
Аменорея атлетов
Гиперпролактинемия
Пангипопитуитаризм
Преждевременная менопауза (<40 лет)
Синдромы Тернера и Клайнфельтера
<b>Эндокринные нарушения</b>
Акромегалия
Эндогенный гиперкортицизм
Сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа
Гиперпаратиреоз*
Тиреотоксикоз
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>
Целиакия
Желудочный шунт
Хирургические вмешательства на ЖКТ
Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК))
Мальабсорбция
Панкреатит
Первичный билиарный цирроз
<b>Гематологические нарушения</b>
Гемофилия
Лейкемия и лимфомы
Моноклональные гаммапатии
Множественная миелома*
Серповидноклеточная анемия
Системный мастоцитоз
Талассемия
<b>Ревматологические и аутоиммунные заболевания</b>
Анкилозирующий спондилит
Другие ревматические и аутоиммунные заболевания
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
<b>Неврологические и костно-мышечные факторы риска</b>

Эпилепсия
Множественный склероз
Мышечная дистрофия
Болезнь Паркинсона
Повреждение спинного мозга
Инсульт
<b>Другие состояния и заболевания</b>
СПИД/ВИЧ-инфекция
Хроническая обструктивная болезнь легких
Амилоидоз
Хронический метаболический ацидоз
Застойная сердечная недостаточность
Имобилизация
Алкоголизм
Терминальная почечная недостаточность
Гиперкальциурия
Идиопатический сколиоз
Посттрансплантационная костная болезнь
Саркоидоз
<b>Лекарственные средства</b>
Алюминий (в составе антацидов)
Антикоагулянты (гепарин)
Антиконвульсанты
Ингибиторы ароматазы
Барбитураты
Противоопухолевые препараты
Депо-медроксипрогестерон (пременопаузальная контрацепция)
Глюкокортикоиды ( $\geq 5$ мг/сут преднизолон или эквивалентной дозы в течение $\geq 3$ месяца)
Агонисты ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона)
Литий, Циклоспорин А и Такролимус
Метотрексат
Парентеральное питание
Ингибиторы протонной помпы
Селективные ингибиторы повторного захвата серотонина
Тамоксифен (использование в пременопаузе)
Тиазолидиндионы (такие как Актос или Авандиа)
Тиреоидные гормоны (супрессивные дозы, длительно)

*\*Несовершенный остеогенез, гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, гипофосфатазия относятся к метаболическим заболеваниям с преимущественным поражением скелета и поэтому они могут рассматриваться, как самостоятельные заболевания.*

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.

По рекомендации ВОЗ, с 1994 года исследование МПК позволяет не только диагностировать остеопороз (снижение до  $-2.5$  по Т-критерию), но и оценить степень тяжести остеопороза (снижение до  $-2.5$  по Т-критерию и низкотравматический перелом) (Таблица 2).

**Таблица 2. Диагностика остеопороза на основании снижения минеральной плотности кости (МПК) согласно критериям ВОЗ [6] для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет**

Определение остеопороза на основании МПК (ВОЗ)		
Классификация	МПК	Т-критерий
Норма	В пределах 1 стандартного отклонения (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 по сравнению с 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

Однако ввиду низкой чувствительности денситометрии (у 50% пациентов с переломом бедра диагностируется остеопения), на сегодняшний день, наличие перелома тела позвонка, бедра и других крупных костей скелета, а также множественных низкотравматических переломов достаточно для определения тяжести заболевания, но не исключает проведение дифференциально-диагностического поиска. Таким образом, тяжесть остеопороза определяется наличием или отсутствием перелома в анамнезе.

## 2. Диагностика

### 2.1. Жалобы и анамнез

*До развития низкотравматического 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 низкотравматического перелома с использованием алгоритма FRAX (fracture risk assessment tool). FRAX одобрен Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и доступен в качестве бесплатного ресурса в Интернете (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs>) (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs>). Практическому врачу удобно выяснить наиболее важные детали анамнеза, сразу включив их в анализ вероятности перелома FRAX, в модель, разработанную для России <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13> (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>).*

- Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов **рекомендован** с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** *Ввиду высокой распространенности остеопороза и низкотравматических переломов в старших возрастных группах [1-3], тяжелых инвалидизирующих последствиях низкотравматических переломов, высокими затратами на лечение перелома и последующую реабилитацию [8-12] оправдано проводить скрининг для выявления пациентов с высоким риском переломов с целью их предупреждения. Факторы риска для основных остеопоротических переломов и для перелома бедра, включенные в алгоритм FRAX, были выявлены по результатам 12 проспективных когортных исследований во многих географических регионах с использованием первичных баз данных [6,16], что определяет высокую степень доказательности применения алгоритма. Наблюдение составило приблизительно 250 000 пациентов-лет среди 60 000 мужчин и женщин, в ходе которых было зарегистрировано более 5000 переломов [16]. Каждый, включенный в алгоритм FRAX фактор риска повышает вероятность переломов независимо от МПК, но может быть совмещен с измерением МПК у индивидуального пациента [3,6,16]. Ключевые факторы риска низкотравматических переломов, доказавшие свой независимый вклад, сведены в Таблице 3.*

**ТАБЛИЦА 3. Факторы риска, включенные в модель расчета риска переломов ВОЗ (FRAX) [3].**

Клинические факторы риска, включенные в инструмент FRAX	
Возраст	Ревматоидный артрит
Пол	Вторичные причины остеопороза: СД 1 типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (<40 лет), хроническое недоедание и мальабсорбция и хроническая болезнь печени
Предшествующий остеопоротический перелом (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее)	Переломы бедра у родителей в анамнезе
МПК шейки бедра	Курение (на данный момент)
Низкий индекс массы тела (ИМТ, кг/м <sup>2</sup> )	Приём алкоголя (3 или более порций/сут)
Пероральный приём глюкокортикоидов $\geq 5$ мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 месяцев (вне зависимости от давности)	

*Примечания:* Из: Технического Доклада ВОЗ [6].

*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 низкотравматических переломов крупных костей скелета (бедра, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или, выявленных при обследовании **рекомендовано** устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов денситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Низкотравматический перелом является ключевым осложнением остеопороза, который объединяет снижение костной массы и нарушение микроархитектоники, в то время как рентгеновская денситометрия отражает только снижение минеральной плотности кости 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 бедра 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], поэтому наличие перелома при минимальной травме достаточно для установления диагноза остеопороз и назначения лечения [2,3,6]. Однако необходимым условием установки диагноза «остеопороз» является исключение других метаболических заболеваний скелета [2].

В отличие от остеопороза, низкотравматический перелом в остром периоде, как правило, 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 низкотравматических 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.



До 50% случаев неэффективности терапии обусловлено недостаточной приверженностью пациентов, что включает в себя не только отказ от приема препарата, но и не соблюдение режима и правил приема таблетированных бисфосфонатов или ежедневных инъекций терипаратида. Снижение маркеров костной резорбции у пациентов, получающих бисфосфонаты (БФ), коррелировало с прибавкой МПК и в ряде случаев независимо определяло снижение риска переломов [27-32]. Также повышение P1NP в ответ на терапию терипаратидом является предиктором прироста МПК [33]. Исследование маркеров в ходе терапии позволяет отследить приверженности к лечению. Мета-анализ 171063 пациентов, которые наблюдались в течение 1-2,5 лет показал 46% снижение риска переломов у пациентов с хорошей комплаентностью по сравнению с теми, кто не в полной мере выполнял рекомендацию врача [34]. Оправдано исследовать уровень маркеров костного ремоделирования исходно и затем через 3 месяца терапии, ожидая как минимум 30% изменение [23]. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом о необходимости дополнительного обучения или смены терапии. В условиях отсутствия возможности проведения денситометрии маркеры костного ремоделирования могут служить суррогатным критерием эффективности терапии. Ввиду биологической вариабельности оптимально исследовать маркеры костного ремоделирования в одно и тоже время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя [17]. Необходимо отметить, что маркеры костного ремоделирования, в том числе костеобразования, повышаются после перелома и их повышение может

## 2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование пациента включает:

- Измерение роста и массы тела пациента с расчетом индекса массы тела. 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) тела позвонка.
- 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
- При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, 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 Лабораторная диагностика

*Лабораторные методы исследования являются обязательным этапом обследования для дифференциальной диагностики первичного остеопороза и других метаболических заболеваний скелета, а также уточнения причины вторичного остеопороза.*

- Лабораторные методы исследований (клинический, биохимический анализы крови как обязательные и другие исследования по показаниям Приложение Г2) **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.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** *Результаты лабораторных обследований при первичном остеопорозе (клинический и биохимический анализ крови) не имеют специфических изменений. Выявление анемии, повышенного СОЭ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена позволяет заподозрить другие заболевания, приводящие к снижению прочности скелета или причину вторичного остеопороза (Табл. 1 и Приложение Г2). Кроме того, лабораторные исследования позволяют уточнить противопоказания к назначению той или иной терапии (например, гипокальциемия является противопоказанием к назначению антирезорбтивных препаратов, гиперкальциемия и повышение щелочной фосфатазы являются противопоказанием для назначения терипаратида и т.д.). Лабораторные исследования следует повторять при неэффективности терапии ввиду возможности развития сочетанных заболеваний или дефицита витамина D, как причины недостаточного ответа на лечение [2].*

*Общие и более специфические лабораторные методы для дифференциальной диагностики остеопороза и других метаболических заболеваний скелета сведены в Приложении Г2. [1-3,15].*

*В таблице приведены лишь общие начальные тесты, которые позволяют заподозрить заболевание. Как правило, обязательным является проведение клинического и биохимического анализов крови. Дальнейшие тесты проводятся на основании результатов полученных исследований или на усмотрение врача в зависимости от клинической картины. 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.

- Маркеры костного ремоделирования (резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии) **рекомендовано** определять исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Достаточно оценивать один маркер, но одним и тем же лабораторным набором.

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** Костное ремоделирование происходит в течение всей жизни человека с целью адаптации костной ткани, репарации повреждений, а также для поддержания минерального гомеостаза. Основные биохимические маркеры костного ремоделирования, которые наиболее оправдано определять в клинической практике, сведены в Таблице 5.

**ТАБЛИЦА 5. Биохимические маркеры костного ремоделирования**

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза Остеокальцин *N-концевой проколлаген 1 типа (P1NP)	Пиридинолин и дезоксипиридинолин *С- и N-концевые телопептиды коллагена 1 типа (CTX, NTX)

Примечание: \* N-концевой проколлаген 1 типа и C-концевой телопептид коллагена 1 типа считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов.

- Уровень маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референтного интервала рекомендуется оценивать, как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией.

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** Повышение маркеров костной резорбции в постменопаузе может варьировать 0-150%, а маркеров костеобразования 0-100%. Имеются убедительные доказательства, что высокие показатели маркеров костного ремоделирования предсказывают более быструю потерю костной ткани [18-22], хотя не существует точки вмешательства для индивидуального пациента. Фармакоэкономическое исследование с применением модели Маркова показало, что лечение алендронатом\*\* у женщин с остеопенией с уровнем маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референтного интервала экономически эффективно [26]. Некоторые специалисты считают обоснованным использовать маркеры для мониторинга состояния пациента после отмены терапии. Хотя наблюдение пациентов после отмены алендроната\*\*, ризедроната и золедроната\*\* не выявило зависимости между повышением маркеров ремоделирования и повышением риска переломов [35-37], 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.

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

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** 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 [18-22]. По результатам исследований не было выявлено зависимости между уровнем маркеров костного ремоделирования исходно и степенью эффективности алендроната для предупреждения переломов или прибавки МПК [24]. Близкий результат был получен в исследовании ризедроната [25]. Эффективность препаратов не определяется исходным уровнем маркеров. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе имеется снижение костеобразования, а бисфосфонаты эффективны для предупреждения переломов; при



постменопаузальном остеопорозе, особенно после перелома уровень маркеров может быть повышен, но 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;

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Первичный остеопороз диагностируется только на основании низкотравматического перелома, снижения МПК или совокупности факторов риска [2,3,6]. На основании лабораторных обследований исключаются другие метаболические заболевания скелета, приводящие к симптомокомплексу повышенной хрупкости скелета и потери МПК, то есть лабораторные исследования проводятся с целью дифференциального диагноза. 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 Инструментальная диагностика

Наличие единственного перелома тела позвонка повышает риск последующих переломов позвонков в 3-5 раз, а риск переломов бедра и другой локализации в 2-3 раза. [38]. Выявление компрессионного перелома тела позвонка является показанием к медикаментозному лечению остеопороза с целью уменьшения риска последующих переломов. [39].

- Пациентам с болевым синдромом в спине, снижением роста на 4 см за жизнь или на 2 см при регулярном медицинском контроле, принимающим глюкокортикоиды, больным с длительно некомпенсированным СД 2 типа или на инсулинотерапии, а также с диагностированными переломами другой локализации **рекомендовано** проведение стандартного рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника (Th4-L5) в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел позвонков.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** Компрессионные переломы тел позвонков могут протекать без выраженного болевого синдрома. Кроме того, клинические проявления перелома неспецифичны и могут быть расценены как обострение корешкового синдрома. Вместе с тем, до 20% пациентов, испытавших низкотравматичный перелом тела позвонка, испытают второй перелом уже в течение следующего года [38,39]. 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 и сахарный диабет 2 типа являются наиболее значимыми факторами риска развития компрессионных переломов тел позвонков [15,43-45], поэтому эти пациенты 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. [45,46] 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.

Изменённые позвонки часто чередуются с малоизменёнными или неизменёнными позвонками (симптом «клавиш») или располагаются среди тел позвонков с близкими по значению линейными размерами их передних краёв (симптом «выравнивания») [1,41]. При первичном остеопорозе никогда не наблюдается деструктивных изменений, внутрикостных уплотнений, прерывов контуров или увеличения в объёме 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) (<http://www.dikul.net/units/diagnostic/kt/>) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). [47, 48]

**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 денситометрии (VFA (vertebral fracture assessment)) [40]. Для выполнения рентгенографии применяется стандартное рентгенологическое оборудование. Получение боковых рентгенограмм грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L4) отделов позвоночника требует соблюдения ряда правил [41,42]:

- положение больного 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;
- желательное 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 [46].

Классификация переломов 0, 1, 2 и 3 степени схематически показаны в Приложении Г3.

- 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.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** В ряде случаев, в заключении рентгенолога указаны признаки остеопороза при рентгенографии различных участков скелета. Основной рентгенологический симптом остеопороза – повышение рентгенопрозрачности костной ткани неспецифичен и в значительной степени зависит от технических условий съёмки и качества проявления рентгенограмм [1]. При отсутствии характерных компрессионных деформаций тел позвонков (компрессионных переломов) установление диагноза остеопороз на основании данных рентгенографии неправомерно [1].

Различные виды МСКТ, МРТ и сцинтиграфия скелета могут рассматриваться в качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики [49-52].

- **Рекомендовано** устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение пациентам с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных низкотравматических переломов (результат оценки FRAX соответствует Российскому порогу вмешательства (Рисунок 2) и/или превышает «высокую вероятность переломов» (Таблица 7) по усредненным Европейским данным) независимо от показателя денситометрии.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Если в ходе оценки жалоб, анамнеза, физикального обследования и рентгенографии позвоночника низкотравматические переломы не выявлены, решение о необходимости назначения терапии остеопороза принимается на основании 10-летней вероятности развития низкотравматического перелома [3].

В результате расчета FRAX врач получает индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедра (%) и основных низкотравматических переломов (%). Термин основные низкотравматические переломы, в данном случае, объединяет клинически значимые переломы тел позвонков (то есть переломы, которые сопровождаются болью), переломы бедра, плеча и лучевой кости [3,6,15].

При расчете индивидуальной 10-летней вероятности перелома, алгоритм FRAX учитывает вероятность летального исхода от других причин [6]. Вероятность низкотравматического перелома и смертность заметно различается в разных регионах мира [53], поэтому алгоритм FRAX откалиброван для тех стран, где эпидемиология низкотравматических переломов бедра и уровень смертности известны [54].

Порог терапевтического вмешательства, то есть та индивидуальная вероятность перелома, при которой оправдано начинать лечение остается предметом дискуссий и разночтений во многих странах. Этот вопрос, в том числе, зависит от материальных возможностей страны и доли валового внутреннего продукта, который расходуется на здравоохранение, а также на лечение и предупреждение переломов.

Например, в США 10-летняя вероятность 3% для переломов бедра и 20% для основных остеопоротических переломов считается экономически оправданной для начала терапии остеопороза [2].

До появления FRAX, многие клинические рекомендации в Европе, Северной Америке, а также в других странах рекомендовали начинать лечение даже при отсутствии информации о МПК у пациентов с низкотравматическим переломом, особенно если это перелом тела позвонка или перелом бедра [3,16,55]. По этой причине порог вмешательства у женщин без перелома может быть установлен эквивалентным вероятности перелома у женщин с предшествующим низкотравматическим переломом [54-57]. Такой же порог вмешательства рекомендуется для мужчин, так как клиническая и экономическая эффективность вмешательства у мужчин аналогична таковой у женщин при эквивалентном риске перелома [3,6].

В Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе совокупный порог вмешательства был построен на основании популяционных данных о переломах и средней продолжительности жизни в пяти странах (Испания, Франция, Германия, Италия, Великобритания) [3]. Средняя вероятность основных низкотравматических переломов была взвешена на размер популяции в каждом возрастном интервале в каждой стране. Вероятность переломов увеличивается с возрастом, что было принято в качестве порогового значения вмешательства [3]. Выбор порога вмешательства также зависит от доступности денситометрии. Для тех стран, где количество денситометров меньше, чем 1 на миллион населения можно говорить о недостаточном количестве денситометров. В этом случае целесообразно выделить группу пациентов со средним риском, которую оптимально направлять на денситометрию, в то время как лиц с низким или заведомо высоким риском переломов направлять на денситометрию не нужно. Таким образом, появляется понятие точки вмешательства и нижнего и верхнего порога вмешательства. Пациенты, которые попадают выше верхнего порога вмешательства, должны быть направлены на лечение, а те лица, у которых вероятность перелома ниже нижнего порога вмешательства в лечении не нуждаются. Те пациенты, у которых вероятность переломов находится между нижним и верхним порогом вмешательства направляются на рентгеновскую остеоденситометрию, и их вероятность перелома переоценивается в зависимости от результата денситометрии в шейке бедра. Усредненная по 5 странам с различной вероятностью переломов европейская точка вмешательства, нижний порог вмешательства и верхний порог вмешательства сведены в Таблице 7.

**ТАБЛИЦА 7. Точка вмешательства FRAX по 10-летней вероятности (в процентах) основных остеопоротических переломов эквивалентных вероятности переломов у женщин с низкотравматическим переломом в анамнезе без других факторов риска (ИМТ = 24 кг/м<sup>2</sup>), без данных по МПК [3].**

Возраст (годы)	10-летняя вероятность переломов (%)			
	Точка вмешательства <sup>1</sup>	терапевтического	Низкая вероятность переломов <sup>2</sup>	Высокая вероятность переломов <sup>3</sup>
40-44	5,2		2,3	6,2
45-49	5,4		2,4	6,5
50-54	6,3		2,9	7,6
55-59	7,6		3,6	9,1
60-64	9,9		4,9	11,9
65-69	13,4		6,9	16,1
70-74	17,6		9,7	21,5
75-79	23,0		13,7	27,6
80-84	29,1		18,7	34,9
85-89	31,8		20,9	38,2
90-94	31,7		20,8	38,0

95-99	32,2	21,1	38,6
100+	32,5	21,3	39,0

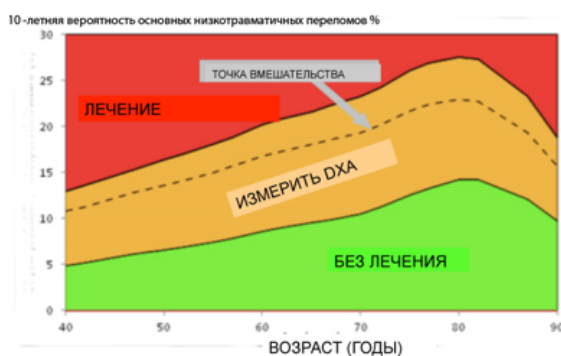
Примечания:

<sup>1</sup> Точка терапевтического вмешательства – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, при котором пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска показано начинать терапию остеопороза. (Рентгеновская денситометрия может быть проведена только для динамической оценки эффективности лечения.)

<sup>2</sup> Низкая вероятность переломов – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, при котором (и при более низких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской денситометрии и пациент не нуждается в лечении остеопороза.

Высокая вероятность переломов – значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, при котором (и при более высоких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской денситометрии и пациент однозначно нуждается в лечении остеопороза.

Точка вмешательства была предложена Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник в городе Ярославле и городе Первоуральске [14, 58], которая затем была доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства (Рисунок 2). По данным независимого Российского когортного исследования чувствительность Российской точки вмешательства (FRAX) не превышает 30% [59], а также не рекомендует лечение остеопороза пациентам с T-критерием  $-2.5$  в шейке бедра при перерасчете FRAX после получения данных денситометрии. Таким образом, выбранная точка вмешательства FRAX для Российской популяции значительно уступает чувствительности рентгеновской денситометрии. Вместе с тем, Российская Федерация по распространенности переломов относится к популяциям со средним риском переломов и доля пожилого населения примерно соответствует развитым странам, поэтому маловероятно, что в лечении нуждается меньше пациентов. Необходимо отметить, что как эпидемиологические исследования, положенные в основу разработки FRAX, так и данные проспективной когорты, на которой Российская точка вмешательства оценивалась, не обладают достаточной статистической мощностью, соответствующей таковой в Великобритании или в Европейских странах с эпидемиологическими исследованиями на уровне страны [3]. В этой связи, применение усредненной европейской точки вмешательства может быть оправданным до получения более достоверных данных в Российской популяции. Кроме того, лицам, у которых было рекомендовано исследование денситометрии по результатам FRAX (оранжевая зона) и был выявлен остеопороз по критериям ВОЗ (T-критерий  $\leq -2.5$ ) должно быть рекомендовано лечение остеопороза без переоценки FRAX.



**Рисунок 2. Точка вмешательства FRAX, предложенная для Российской популяции по данным исследований в Ярославле и Первоуральске (ИМТ  $24 \text{ кг/м}^2$ ) без данных по МПК.**

Ограничения FRAX.

Необходимо учитывать, что FRAX не показан для использования у молодых людей и детей. Инструмент FRAX не был валидизирован у пациентов, ранее получавших или получающих на момент обращения фармакотерапию по поводу остеопороза. Однако пациенты, прекратившие прием препаратов 2 и более года назад, могут считаться нелечеными [60]. FRAX может быть рассчитан с включением МПК /T-критерия) в шейке бедра, 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 [16]. 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 снижен инструментом FRAX. Таким пациентам лечение остеопороза назначается независимо от показателя FRAX. FRAX не учитывает дозу глюкокортикоидов, количество сигарет и количество алкоголя. Перерасчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов в зависимости от дозы глюкокортикоидов сведен в Таблице 8 [3].

**Таблица 8. Средний перерасчет 10-летней вероятности перелома бедра и основных остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин в зависимости от дозы глюкокортикоидов [3].**

Доза	Доза в перерасчете на преднизолон (мг/день)	Средний перерасчет вероятности основных переломов (FRAX) на любой возраст
Переломы бедра		
Низкие дозы	<2.5	0.65
Средние дозы	2.5-7.5	Без перерасчета
Высокие дозы	≥ 7.5	1.20 (увеличение на 20%)
Основные остеопоротические переломы (плечо, луч, клинически значимые переломы тел позвонков, переломы бедра)		
Низкие дозы	<2.5	0.8
Средние дозы	2.5-7.5	Без перерасчета
Высокие дозы	≥ 7.5	1.15 (увеличение на 15%)

FRAX не включает некоторых вторичных причин остеопороза, например, СД 2 типа, а также риск падений.

- Проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA) **рекомендовано** лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (Табл.7) (оранжевая зона Рисунок 2), то есть, когда назначение терапии остеопороза сомнительно; для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у лиц без терапии с интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** Денситометрия бедра и позвоночника может быть использована для следующих целей:

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

Скрининг всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, с использованием рентгеновской денситометрии экономически нецелесообразен, поскольку в 2-10 раз превышает стоимость лечения всех низкотравматических переломов, поэтому единственной разумной стратегией является селективный скрининг в группах риска [65]. 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 быть оценены через ресурс доступный в Интернете. Ввиду отсутствия достаточного количества денситометров в РФ рентгеновскую денситометрию рекомендуется проводить лицам со средней индивидуальной вероятностью перелома (оранжевая зона FRAX Рисунок 2), то есть, когда назначение лечения сомнительно.

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 [65].

- **Рекомендовано** устанавливать диагноз остеопороз и назначать терапию при снижении МПК на 2,5 и более стандартных отклонения (SD) по Т-критерию в шейке бедра и/или в целом в бедре и/или в

поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4), измеренной двухэнергетической рентгеновской денситометрией (DXA), у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

**Комментарии:** Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются [61]:

- Костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC) - показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см).
- МПК (или bone mineral density, BMD) - оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади - (г/см<sup>2</sup>).

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 T- и Z- критериев [61].

- T-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 национального 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 T-критерии риск переломов не отличается. T-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 [62], последние изменения и дополнения были внесены в 2013 году [62] (Таблица 2).
- 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 T-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 T-критерия использовать скорректированные по этническому и расовому признаку Z-критерий, при значениях которого  $-2,0$  и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше  $-2,0$  – «в пределах ожидаемых по возрасту значений» [63, 64].

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 соответствующему остеопорозу оправдано рекомендовать существующую терапию.

- Результат трабекулярного костного индекса (ТКИ), или trabecular bone score (TBS), полученный в ходе стандартной рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника **рекомендуется** использовать для одномоментного включения в алгоритм FRAX с целью повышения чувствительности метода.

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)

**Комментарии:** 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 [66]. ТКИ – тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника, другими словами – непрямой показатель трабекулярной микроархитектоники [67]. 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 ТКИ  $\leq 1.2$ ;

частично деградированная микроархитектоника > 1,2, но < 1.35 и нормальная микроархитектоника  $\geq 1.35$  [67,68]. Однако данная классификация используется в исследовательских целях и пока не может служить основанием для лечения.

- Практическим специалистам **не рекомендуется** 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, неодобренные производителем денситометров способы укладки пациентов (например, денситометрия лежа на боку) и другие локализации исследования МПК, измеренные при рентгеновской денситометрии (например, треугольник Варда).

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)

**Комментарии:** Эти методы исследования не были валидизированы подобно стандартной двухэнергетической рентгеновской денситометрии и никогда не служили основанием для включения в исследование. Кроме того, вариабельность ультразвуковых методов исследования достаточно высока [68].

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 [60-66]. Эти нормы не являются референсными для других зон скелета и других укладок. Оценка других показателей с использованием установленных референсных норм совершенно неправомерна и бессмысленна.

Приведенные в Таблице 9 денситометрические техники точны и высоко воспроизводимы. [68]. Трехмерное измерение МПК, производимое при количественной компьютерной томографии, определяет количество минерализованной костной ткани на объем кости ( $г/см^3$ ). Вместе с тем, Т-критерии, получаемые при применении этих технологий, не могут быть использованы в целях диагностической классификации, так как они не эквивалентны Т-критериям, полученным при DXA и не валидизированы для диагностики остеопороза в клинической практике.

#### Таблица 9. Дополнительные остеоденситометрические технологии [68]

<p>Количественная компьютерная томография (ККТ) измеряет общую объемную костную плотность, а также плотность трабекулярной кортикальной кости в позвоночнике и бедре и может быть использована для определения силы/прочности кости, в то время как периферическая ККТ (пККТ, pQCT) измеряет тоже самое в предплечье или большеберцовой кости; пККТ высокого разрешения (пККТ-ВР, HR-pQCT) в лучевой 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 бедра, 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.</p>
<p>Периферическая DXA (pDXA) измеряет МПК предплечья, пальца или пяточной кости. Измерение валидизированными pDXA-приборами 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. pDXA ассоциирована с незначительной лучевой нагрузкой. pDXA не является подходящим методом мониторинга МПК после лечения.</p>
<p>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, бедра) и у мужчин в возрасте 65 лет и старше (переломы бедра и внепозвоночные переломы). QUS не ассоциирована с какой-либо лучевой нагрузкой.</p>

# 3. Лечение

## 3.1 Консервативное лечение

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [9]. 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 низкотравматического перелома сведены в Приложении Г1.

- **БФ рекомендованы** для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (алендроновая кислота\*\*, ризедоновая кислота, ибандоновая кислота, золедроновая кислота\*\*), остеопорозом у мужчин (алендроновая кислота\*\*, ризедоновая кислота, золедроновая кислота\*\*), глюкокортикоидным остеопорозом (ГКО) (алендроновая кислота\*\*, ризедоновая кислота, золедроновая кислота\*\*).

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

**Комментарии:** *детальные результаты регистрационных исследований сведены в Таблице 10. В целом, алендроновая кислота\*\* снижает частоту переломов позвонков и бедра в течение 3-х лет лечения у пациентов с предшествующим переломом позвонков или у пациентов с остеопорозом (Т-критерий  $\leq -2.5$ ) в области бедренной кости [69, 77]. Алендроновая кислота\*\* также повышает МПК при остеопорозе у мужчин и ГКО у женщин и мужчин. [84,85]. Похожие результаты и спектр показаний у ризедроната [86]. Ибандоновая 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 [78]. Ибандоновая кислота 150 мг 1 раз в месяц исследовалась при ГКО (n = 140; Т-критерий  $> -2,0$ ) [87] и у мужчин (n=132; Т критерий  $\leq -2,0$  в шейке бедра) [88] и была эффективна для повышения МПК и снижения маркеров костного ремоделирования. Однако официально эти показания не зарегистрированы и назначение ибандоновой кислоты при глюкокортикоидном остеопорозе и остеопорозе у мужчин не прописано в инструкции. Эффективность ибандоновой кислоты для предупреждения внепозвоночных переломов была доказана математически по данным мета-анализов [89,90].*

*Золедроновая кислота\*\* снижает частоту переломов тел позвонков (со значительным снижением риска уже за 1 год лечения), переломов бедра и внепозвоночных переломов в течение 3-х лет у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка или снижением МПК в области бедра, соответствующее остеопорозу [76]. Препарат продемонстрировал противопереломную эффективность для лечения остеопороза у мужчин [91], а также для повышения МПК при ГКО [92]. Пациенты после перелома бедра, получившие инфузии золедроновой кислоты в течение 3-х лет продемонстрировали лучшую выживаемость и снижение риска новых переломов по сравнению с теми, кто получил плацебо [93].*

*Кроме того, золедроновая кислота\*\* может быть использована для профилактики остеопороза (повышение МПК) у женщин с остеопенией в режиме 1 инфузии 5 мг на 2 года терапии [94].*

- Деносумаб\*\* 60 мг 1 раз в 6 месяцев **рекомендован** для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с остеопорозом, а также для предупреждения 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.

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)



**Комментарии:** Эффективность деносумаба\*\* по данным РКИ суммирована в Таблице 10 (снижение риска переломов тел позвонков на 68%, бедра на 40% и внепозвоночных переломов на 20% по сравнению с плацебо) [78]. 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 видимо как следствие уменьшение случаев ушибов 1 - в группе лечения (<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 бедра за 2 года лечения) [101]. Деносумаб\*\* 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 (ОР 0,38 (95%ДИ 0,19-0,78) [102]. Кроме того, деносумаб\*\* позволял предупредить новые переломы тел позвонков у женщин, получающих терапию по поводу гормонально-зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета [103].

- Ввиду особенностей фармакокинетики и результатов сравнительных исследований деносумаб\*\* дополнительно **рекомендуется** назначать лицам с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейка бедра, лучевая кость), у лиц с компрометированной функцией почек, а также у пациентов, у которых лечение БФ было неэффективно или не удалось достичь желаемой прибавки МПК.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Распределение деносумаба\*\* в костной ткани в отличие от БФ не зависит от активности костного ремоделирования в момент введения препарата, что позволяет добиться сопоставимой концентрации деносумаба\*\* в трабекулярной и кортикальной кости и постоянного присутствия препарата в любой зоне кровоснабжения костной ткани. Кроме того, клиренс деносумаба, как белковой молекулы не зависит от функции почек [98-100]. Деносумаб\*\* был более эффективен для прироста МПК при прямом сравнении со всеми БФ [104-106] и эффективно повышал МПК будучи назначенный как после БФ [107], так и после терипаратида [108].

- Терипаратид\*\* **рекомендован** для предупреждения низкотравматических переломов и прибавки МПК у женщин в постменопаузе с переломами тел позвонков в анамнезе, для лечения остеопороза у мужчин; для предупреждения переломов тел позвонков при глюкокортикоидном остеопорозе.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Клиническая эффективность терипаратида\*\* была доказана у женщин в постменопаузе с низкотравматическими переломами тел позвонков в анамнезе независимо от исходного снижения МПК, предшествующих переломов и возраста (Таблица 10) [110-112], у мужчин со снижением МПК [113], в том числе вследствие гипогонадизма и у пациентов с ГКО [114]. Увеличение МПК и изменения костного обмена у мужчин (437 пациентов 30-85 лет средний T-критерий в шейке бедра -2,7) соответствовали увеличению МПК и изменениям маркеров костного метаболизма у женщин, что позволяет предположить аналогичное влияние терипаратида на снижение риска переломов у мужчин [113]. Наиболее серьезное исследование эффективности терипаратида для лечения ГКО было проведено с участием 428 женщин и мужчин в возрасте от 22 до 89 лет [114]. Пациенты были рандомизированы на тех, кто принимал терипаратид\*\* в дозе 20 мкг ( $n=214$ ) и алендронат\*\* 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\*\*  $p=0,005$  в целом в бедре) [114]. Применение терипаратида\*\* при ГКО было пролонгировано на 3 года, что продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность при более длительном использовании [115].

- Ввиду анаболического эффекта терипаратида\*\* дополнительно **рекомендуется** его использовать у пациентов с тяжелым остеопорозом, с уже имеющимися переломами тел позвонков в анамнезе, у лиц с крайне высоким риском низкотравматических переломов, пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, а также непереносимостью альтернативного лечения.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Терипаратид\*\* был более эффективен для прибавки МПК и для снижения болевого синдрома в спине по сравнению с БФ [116-118].

По ряду причин, прежде всего экономического характера, в мировой практике терипаратид\*\* используется преимущественно у лиц с тяжелым остеопорозом (у пациентов с уже имеющимися переломами, независимо от степени снижения МПК), при неэффективности или непереносимости другой терапии остеопороза, а также лицам с высоким риском переломов и непереносимостью альтернативной терапии [110].

- Практическим специалистам **не рекомендуется** использовать стронций ранелат в рутинной практике для лечения остеопороза ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** В 2007, 2013-2014 гг. Европейским Медицинским Агентством в связи с появлением новой информации о нежелательных явлениях были введены ограничения на применение стронция ранелата [125-127]. 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 [127], что обусловлено повышением риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности повышения риска инфаркта миокарда на 60% (ОР 1,6 95% ДИ 1,07-2,38)). Стронций ранелат противопоказан у пациентов с тромбозами и тромбозомиями, в том числе в анамнезе, а также у пациентов с факторами риска тромбообразования: постоянной или временной иммобилизацией [126]; не рекомендуется применения стронция ранелата у пациентов старше 80 лет, так как в этой возрастной группе риск тромбозов и тромбозомий значительно возрастает [126].

Кроме того, редкие, но тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, в некоторых случаях с летальным исходом, были связаны с применением стронция ранелата [125, 128-130].

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 [125-127].

- Рекомендуется продолжать непрерывное лечение остеопороза таблетированными БФ 5 лет, внутривенными БФ - 3 года, максимальная изученная продолжительность непрерывной терапии БФ - 10 лет; максимально изученная продолжительность непрерывной терапия деносумабом\*\* - 10 лет; максимально разрешенная терапия терипаратидом\*\* - 24 месяца.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии** Максимальный период применения БФ в условиях клинических исследований составляет 10 лет (алендронат\*\*) [131]. Средние и максимальные периоды лечения БФ были определены на основании систематического анализа доказательных данных американского общества исследований костей и минералов (American Society for Bone and Mineral Research) [97].

Стойкий ежегодный прирост МПК сохраняется в течение 10 лет применения деносумаба\*\* [132], во всех отделах скелета, что дает преимущество перед БФ, на фоне которых прирост МПК в шейке бедра наблюдается в течение первых 2-3х лет [97, 131].

Рекомендуемая продолжительность лечения терипаратидом\*\* 24 месяца [2].

- При достижении клинического эффекта терапии остеопороза (МПК до -2 Т-критерий в шейке бедра и лучше, отсутствие новых переломов) **рекомендовано** временно прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением; после терапии терипаратидом или деносумабом рекомендовано дальнейшее лечение антирезорбтивными препаратами (1-2 года терапии).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** БФ накапливаются в костной ткани и поэтому оказывают терапевтический эффект, в том числе после их отмены [97, 131]. Вместе с тем, терапевтический эффект БФ в отношении прибавки МПК хуже, чем у деносумаба\*\* [105, 106] или терипаратида\*\* [110, 114]

Снижение МПК до  $-2.5$  T-критерий 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 [97].

При отмене деносумаба\*\* через 1-3 года лечения маркёры костного обмена и МПК возвращается к исходному состоянию через 12 месяцев, а при возобновлении лечения прибавка МПК и подавление маркёров костного ремоделирования восстанавливаются вновь [132]. Данные о повышении риска переломов после отмены деносумаба\*\* противоречивы. С одной стороны, при наблюдении пациентов в течение 2-х лет после отмены деносумаба\*\* не наблюдалось повышения количества переломов по сравнению с группой ранее леченных плацебо [133]. С другой стороны, были описаны клинические случаи спонтанных переломов тел позвонков после отмены деносумаба\*\* [134]. Есть основания полагать, что назначения БФ после длительного применения деносумаба\*\* позволяет нивелировать нежелательные эффекты отмены [135].

После окончания терапии терипаратидом\*\* обязательно назначение антирезорбтивной терапии, так как терипаратид\*\* не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы [110].

- При неэффективности проводимой терапии остеопороза: развитие 2 и более низкотравматических перелома за время лечения; потеря МПК 4% в бедре и 5% в позвонках за два последовательных измерения; нет снижения маркеров костного разрушения хотя бы на 30% при терапии антирезорбтивными препаратами или повышения на 30% при анаболической терапии в сочетании с потерей МПК) **рекомендуется** переоценка приверженности пациента к лечению, исключение вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета и смена терапии остеопороза

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Согласно разработанному консенсусу смена терапии производится в случае неэффективности предшествующего лечения: от таблетированных к парентеральным антирезорбтивным препаратам и анаболической терапии [136]. Вместе с тем, терапия остеопороза может назначаться в любой последовательности 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 [115].

Выбор таблетированных или парентеральных форм антирезорбтивной терапии как при первом назначении препарата, так и после анаболической терапии решается индивидуально [136]. Нет оснований начинать лечение остеопороза именно с таблетированных форм, но преимущественное назначение парентеральных препаратов рекомендуется пациентам с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Деносумаб\*\* 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 антирезорбтивных препаратов на парентеральные и/или с антирезорбтивной терапии на анаболическую терапию терипаратидом [136].

- Все препараты для лечения остеопороза **рекомендуется** назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Все препараты для терапии остеопороза должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500-1000 мг в сутки) и витамина D (минимум 800 МЕ в сутки), так как доказанная эффективность по результатам РКИ была продемонстрирована именно в такой комбинации [69-78]. Имеются небольшие исследования, доказывающие, что вместо нативного

витамина D (колекальциферола) в комбинации с БФ можно использовать альфакальцидол в дозе 1 мкг, и это позволяет добиться положительного эффекта даже при предшествующей потере до 3% МПК при терапии в сочетании с нативным витамином D [137].

Комбинированную терапию терапиратидом\*\* и деносуабом\*\* можно рассматривать при тяжелом остеопорозе и значительной потере МПК, поскольку единственный антирезорбтивный препарат, показавший лучшую прибавку МПК в комбинации с терипаратидом\*\* по сравнению с терапиратидом\*\* в монотерапии был деносуаб\*\* [108].

## 3.2 Хирургическое лечение

*Перелом проксимального отдела бедра предусматривает обязательное хирургическое лечение.*

*Необходимо отметить, что подозрение на перелом проксимального отдела бедра у пожилого человека является абсолютным показанием для его госпитализации в травматологический стационар.*

- Всем пациентам с низкотравматическим переломом бедра **рекомендуется** хирургическое лечение у травматолога-ортопеда в течение 48 часов с последующей активизацией пациента.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Единственной возможностью для пожилого пациента вернуться к прежнему уровню активности после перелома в области тазобедренного сустава является его оперативное лечение [139].

*Выбор метода хирургического лечения зависит от множества факторов. Это и характер перелома (внутри- или внекапсульный), и время, прошедшее с момента перелома, возраст и сопутствующие заболевания больного. Для переломов типа 31А (внекапсульные) предпочтителен остеосинтез (фиксация перелома металлоконструкциями), так как в их лечении превалирует механическая составляющая: адекватная фиксация перелома при хорошей васкуляризации этой зоны как правило ведет к успешному сращению перелома [140, 141]. В отличие от внекапсульных переломов в лечении переломов типа 31В (внутрикапсульные) важнее биологическая составляющая. Так как кровоснабжение головки бедра преимущественно идет через сосуды шейки бедренной кости, то перелом шейки со смещением ведет к немедленному прекращению кровоснабжения и в последующем к асептическому некрозу головки бедра. Таким образом, для фиксации переломов этого типа подходят только стабильные 31В1 переломы, все остальные у пожилых пациентов бесперспективны для фиксации и для лечения предпочтительна артропластика (эндопротезирование). [140, 141].*

*Для оказания полноценной специализированной помощи данной группе больных необходимо руководствоваться следующими принципами [139].*

1. Все пациенты с переломом проксимального отдела бедра должны быть госпитализированы в специализированное отделение не позднее 4 часов с момента поступления в стационар
2. Все пациенты с переломом проксимального отдела бедра должны быть оперированы в течение 48 часов
3. Все пациенты с переломом проксимального отдела бедра должны получать соответствующий уход для профилактики образования пролежней
4. Все пациенты с переломом бедра на фоне остеопороза должны быть осмотрены терапевтом при поступлении
5. Всем пациентам с низкотравматическим переломом бедра должна в последующем быть назначена специфическая терапия остеопороза
6. Всем пациентам с переломом бедра 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 [139].*

*Противопоказаниями к проведению срочного хирургического лечения (osteосинтеза перелома или артропластики) являются [140, 141]:*

1. Острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения
2. Пневмония с необходимостью перевода больного на ИВЛ

3. Острое хирургическое заболевание, требующее немедленного хирургического лечения
4. СД в стадии декомпенсации (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 больному еще до перелома
8. Выраженные когнитивные нарушения или психическое заболевание больного, 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 травматолога, анестезиолога и терапевта. В случае однозначного отказа от операции больного целесообразно перевести в соматическое отделение для лечения заболевания, по поводу которого было решение консилиума.

- **Рекомендован** мультидисциплинарный подход в ведении пожилого человека с переломом с учетом коморбидности пациента и необходимости установления заболевания, приведшего к низкотравматическому перелому.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Отмечено, что у больных с переломами проксимального отдела бедра диагностируется не менее 2 сопутствующих заболеваний, и прогноз для выживаемости после перелома обратно пропорционален их количеству [142].

В приемном отделении в течение 2 часов с момента поступления больным производится рентгенография органов грудной клетки и поврежденного тазобедренного сустава, выполняется ЭКГ, УЗИ глубоких вен нижних конечностей и УЗИ органов брюшной полости, в обязательном порядке все пациенты данной группы осматриваются терапевтом, который при необходимости вызывает для дополнительной консультации других специалистов (эндокринолога или невролога и т.д.). Не позднее 4 часов от момента поступления пожилой больной госпитализируется в отделение интенсивной терапии или травматологии (при отсутствии специализированного травматологического отделения реанимации и интенсивной терапии - ОРИТ), где проводится весь спектр лабораторных исследований - в протоколе обязательным должны быть общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с электролитами, коагулограмма, группа крови и резус-фактор. Дополнительные инструментальные обследования, такие, как ЭХО-КГ или ЭГДС, должны проводиться строго по показаниям (наличие порока сердца или нарушения ритма, наличие язвенной болезни в анамнезе) и никак не должны удлинять время предоперационной подготовки. Клиника должна иметь возможность осуществлять весь вышеперечисленный спектр обследования круглосуточно [143].

Следует отметить, что подготовка к операции больных этой возрастной категории не должна быть направлена на восстановление «нормальных» физиологических показателей. Подготовка должна быть максимально быстрой и должна вести к оптимизации больного для проведения срочного оперативного пособия по жизненным показаниям. Основным в этом плане является восстановление водно-электролитного баланса пациента [143].

По данным литературы частота ТЭЛА остается высокой у данной категории больных [144]. Профилактика ТЭЛА должна включать в себя как немедикаментозные методы (антитромботический трикотаж, аппараты переменной компрессии нижних конечностей или миостимуляции), так и медикаментозную терапию, включающую адекватную водную нагрузку и различные антикоагулянты. Золотым стандартом антикоагулянтной терапии остаются низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые назначаются как до, так и после операции. Следует помнить, что последняя инъекция НМГ должна проводиться за 12 часов до операции, а первая послеоперационная инъекция не ранее 12 часов после окончания операции (достижения адекватного гемостаза). Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей не является абсолютным противопоказанием для проведения операции по поводу перелома проксимального отдела бедра. В случае флотации тромба после консультации с сосудистым хирургом целесообразно перевести больного в ангиохирургический стационар или отделение (при его наличии в клинике) для хирургической профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с

последующим скорым переводом в отделение травматологии для фиксации перелома или артропластики (при переломе шейки бедра). В любом случае ТГВ должен быть в срочном порядке консультирован ангиохирургом для выбора соответствующей тактики. [144].

Отдельно следует отметить больных с переломом бедренной кости, уже находящихся на антитромботической терапии. Так, для пациентов, получающих варфарин, обязательным является анализ на МНО (международное нормализованное отношение). Оперативное пособие таким больным возможно только при МНО менее 2 [143-145].

## 4. Реабилитация

- После хирургического лечения перелома **рекомендована** ранняя активизация пациента (желательно уже на 1-2 сутки после операции) и лечение остеопороза или другого заболевания скелета, приведшего к перелому.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** После оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости перевод больного из отделения ОРИТ должен осуществляться на 1-2 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») [141,145]. В послеоперационном периоде необходим тот же самый командный подход, как и в предоперационном периоде [143]. Важная роль в этой команде принадлежит эрготерапевту (специалисту ЛФК), от активности которого во многом зависит успех всего предыдущего лечения. Мочевой катетер, установленный интраоперационно для контроля диуреза, должен быть удален как можно раньше для профилактики восходящей мочевой инфекции. Должна быть продолжена антикоагулянтная терапия до восстановления полноценной активности пациента (как правило, до 28 дней после операции). Оптимальным считается выписка больного в реабилитационный центр на 5-7 день после операции и активизации больного при помощи дополнительных средств опоры. При отсутствии такой возможности правильным будет выписать пожилого больного после снятия послеоперационных швов на 12-14 день после операции. Основным критерием для выписки может считаться активизация больного в пределах палаты с опорой на «ходунки» [145].

Обязательным в программе лечения пожилых больных с низкотравматическими переломами проксимального отдела бедра является профилактика повторных переломов и оценка риска падений. Профилактика повторных переломов заключается в лечении заболевания, наиболее часто остеопороза, сопровождающего низкотравматические переломы у пожилых пациентов. Выбор препарата для лечения остеопороза после низкотравматического перелома осуществляется индивидуально среди зарегистрированных препаратов. Назначение антирезорбтивной терапии (БФ, деносумаб) не влияет на длительность сращения перелома. 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 [146]. Все препараты назначаются в комбинации с препаратами кальция и витамина D. Факторы риска падения сведены в Таблице 11.

**Таблица 11. Факторы риска падений [147]**

Медицинские факторы риска	Старческий возраст Плохое зрение Саркопения Тревога и возбуждение Ортоstaticкая гипотензия Аритмии Прием некоторых лекарственных препаратов (наркотические анальгетики, антиконвульсанты, психотропные средства, антигипертензивные препараты) Депрессия Падения в анамнезе Плохое питание Дефицит витамина D Стрессовое недержание мочи
Неврологические	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, палки) Скользкий пол Половики и другие препятствия на полу Плохое освещение Протянуты провода

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 скользких полов, препятствий, недостаточного освещения, неудобных/отсутствующих поручней) [147].

## 5. Профилактика

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.

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** Механическая нагрузка стимулирует анаболические процессы, характеризующиеся повышением активности остеобластов и снижением костной резорбции остеокластами [148]. 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 низкотравматических переломов тел позвонков

Недостаток физической активности, а также избыточная физическая нагрузка в подростковом возрасте приводят к более низкому набору пиковой костной массы [149]. Дети и молодые люди, ведущие активный образ жизни, имеющие более высокие показатели мышечной силы, достигают более высокого пика костной массы [150,151].

- 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.

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Мета-анализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, по сравнению с группой без значимой физической активности [152].

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 благоприятно для уменьшения риска падений и снижения риска переломов. [153,154].

Иммобилизация является важной причиной потери костной массы. При обездвиженности пациенты могут потерять больше костной массы в неделю, чем за год при обычной физической активности [155].

Пациентам с тяжелой формой остеопороза вследствие низкотравматических переломов 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, укрепления мышечного корсета спины и тренировки равновесия. Важным также может быть использование ортопедических приспособлений (ортезы, трости, ходунки), что способно уменьшить дискомфорт, предотвратить падения и переломы и повысить качество жизни [156-158]. 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. [155]. 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 в виду ограниченного числа продуктов, которые его содержат в значимом количестве (Таблица 12). [159-160].

**ТАБЛИЦА 12. Содержание витамина D в некоторых продуктах питания**

Яичный желток	20 МЕ в 1 шт
<b>Естественные пищевые источники</b>	<b>МЕ витамина D (D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub>)</b>
Дикий лосось	600-1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100-250 МЕ на 100 г
Сельдь	294-1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300-600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400-1000 МЕ на 1 ст. Ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10-100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80-100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45-15 МЕ на 100 г

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. В то же время имеются дополнительные факторы риска развития дефицита данного витамина у человека, которые представлены в Таблице 13. [161,162]

**ТАБЛИЦА 13. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D.**

Заболевания скелета	Рахит Остеомаляция Остеопороз Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе Низкотравматический перелом в анамнезе
Ожирение	Взрослые с ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup> и более Пациенты после бариатрических операций
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	Беременные женщины с темной кожей, ожирением, гестационным СД, минимальны нахождением на солнце, беременные женщины, не получающие добавки витамин D
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифически язвенный колит, целиакия) Бариатрические операции Радиационный энтерит Муковисцидоз
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз

Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты
--------------------------------	---

Примечания: СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- Профилактика дефицита витамина D **рекомендуется** с применением нативных форм витамина D: колекальциферола (D<sub>3</sub>) и эргокальциферола (D<sub>2</sub>), согласно установленным возрастным потребностям (Табл. 14). Лечение дефицита витамина D **рекомендуется** только препаратом колекальциферола при установленном его дефиците (Табл.15) и назначается курсом в лечебных дозах с последующим переводом на профилактическую терапию (Табл. 16).

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** 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 [163,164]. Рекомендуемые дневные дозы витамина D сведены в Таблице 14.

**ТАБЛИЦА 14. Рекомендуемые дневные нормы потребления витамина D [165]**

Возраст	Доза витамина D, МЕ/сут
0-12 месяцев	400
1-17 лет	600
19-50 лет	600-800
Беременность/лактация	800-1200
старше 50 лет	800-1000

Концентрация 25(OH)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 витамина D с пищей, приемом нативных препаратов витамина D, так и синтезированного в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [166-168]

**ТАБЛИЦА 15. Интерпретация концентраций 25(OH)D, принятая Российской ассоциацией эндокринологов [165].**

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, вторично гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторично гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторично гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥ 30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потер костной ткани, снижение риска падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением витамина D токсичности	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

В связи с меньшей метаболической деградацией колекальциферола (D<sub>3</sub>) он общепризнан препаратом выбора при коррекции низких уровней витамина D [168].

**ТАБЛИЦА 16 . Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D [165].**

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Дефицит витамина D (25(OH)D менее 20 нг/мл) – суммарная насыщающая доза колекальциферола – 400 000 МЕ		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол или Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю – 8 недель
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 2 месяца
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 месяца

4	7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь	Вигантол или Аквадетрим: 14 капель в день – 8 недель
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	Вигантол или Аквадетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза неделю – 4 недели
2	200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь однократно
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь однократно
4	7 000 МЕ в день - 4 недель внутрь	Вигантол или Аквадетрим: 14 капель в день – 4 недели
Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл		
1	1000-2000 МЕ ежедневно внутрь	Вигантол или Аквадетрим: 2-4 капли в сутки
2	7000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	Вигантол или Аквадетрим 14-28 капель однократно в неделю

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 [165].

- Пациентам **рекомендуется** достаточное потребление кальция с продуктами питания (Табл. 18) или прием препаратов кальция при его недостаточном содержании в пищевом рационе.

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** 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, необходимого 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 [169].

При проведении рентгеновской денситометрии в отчете рассчитывается именно содержание кальция. Недостаточное поступление кальция может способствовать нарушению минерализации. Содержание кальция в продуктах питания сведено в Таблице 17.

**ТАБЛИЦА 17. Содержание кальция в молочных продуктах на 100 г [170]**

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

Продукт	Кальций (мг)
Пошехонский, Углический, Голландский, Чеддер, Советский, Швейцарский	1000
Адыгейский, Камамбер	520
Брынза, сулугуни, колбасный (копченый)	630
Сыры плавленые	300

Нормы потребления кальция для различных возрастных групп сведены в Таблице 18.

**ТАБЛИЦА 18. Возрастные нормы потребления кальция [171].**

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 лет и до 50	1000
Женщины в менопаузе или старше 50 лет	1000-1200
Беременные и кормящие грудью женщины	1000-1300

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

Кальций, обладая слабым антирезорбтивным действием, потенцирует эффект основных препаратов для лечения остеопороза, предотвращает гипокальциемию и рекомендуется при любых терапевтических режимах и схемах [172,173].

В некоторых странах проводится обогащение часто используемых продуктов кальцием (круп, соков, хлеба). 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 30г сыра, 100г творога, 150г йогурта, 200 мл молока [171, 173]. Использование пищевых добавок кальция рекомендуется в случаях, когда невозможно достичь необходимого потребления кальция с пищевыми продуктами.

В мета-анализе 17 исследований, продолжавшихся до 3-х лет, более 50 000 пациентов получали один кальций или в сочетании с витамином D. 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 витамина D не приводило к существенному снижению риска переломов: на фоне приема кальция риск снижался на 10%, в комбинации с витамином D – на 13%. Примечательно, что в исследованиях с хорошим комплаенсом (>80%) отмечалось наибольшее снижение риска переломов, достигающее 24% [174]. Другой объединенный анализ 68 500 пациентов, получавших только витамин D, не показал снижения риска переломов. Но комбинация кальция с витамином D снижала риск переломов на 12% (p=0,025) всех переломов и переломов бедра – на 26% (p=0,005) [175].

- Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) **рекомендованы** в группах пациентов с относительными или абсолютными показаниями для их назначения (Табл. 19), а также могут быть рекомендованы у пожилых пациентов с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D сведены в Таблице 19.

**ТАБЛИЦА 19. Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D. [160, 165, 171].**

Абсолютные	Относительные
------------	---------------

Терминальная хроническая почечная недостаточность  
Гипопаратиреоз  
Псевдогипопаратиреоз  
Выраженная гипокальциемия

Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин  
Возраст старше 65 лет  
Высокий риск падений у пожилых пациентов  
Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D  
В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным

В ряде исследований активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации [176]. 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 [177], и диабетической нефропатией [178]. Альфакальцидол раньше широко использовался и для лечения остеопороза, однако в настоящее время его можно применять как альтернативу нативного витамина D по показаниям. Необходимо помнить, что активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови в виду их структурных отличий от колекальциферола, а также их быстрой дегградации. Поэтому для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови. Кроме того, эти препараты в виду 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) [165].

### Менопаузальная гормональная терапия

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) одобрена для профилактики постменопаузального остеопороза, облегчения вазомоторных симптомов и вульвовагинальной атрофии, ассоциированных с менопаузой [179]. Женщины, у которых не было гистерэктомии, нуждаются в менопаузальной гормональной терапии, содержащей прогестагены для протекции эндометрия.

- Менопаузальная гормональная терапия **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 гормонального препарата и проводить ежегодную оценку соотношения польза/риск в каждом конкретном случае.

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз конъюгированных эquinных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА). В исследовании "The Woman's Health Initiative (WHI)" выявили, что применение МГТ в течение 5-ти лет снижает риск развития переломов тел позвонков и переломов бедра на 34%, а внепозвоночных переломов на 23%. [180]. МГТ снижает частоту возникновения всех видов переломов, включая переломы тел позвонков и бедра, даже у женщин, не имеющих высокого риска переломов. МГТ - единственный вид терапии с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией [181].

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 перевешивают какой-либо риск, МГТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии. Не следует начинать МГТ в возрасте после 60 лет. Отсутствуют обязательные ограничения продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения [181].

Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (КЭЭ и 17β-эстрадиол) и (17β-эстрадиол) трансдермальном применении доз, которые ниже стандартных [181].

### 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-ти лет лечения стандартными дозами КЭЭ и МПА. [182] Однако последующий ре-анализ 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 тромбозов 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 [179]. Мета-анализ и данные наблюдательных исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбозов и ишемического инсульта при использовании трансдермальной МГТ [182].

### **Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР) (справочная информация ввиду отсутствия в Российской Федерации)**

СМЭР по химическому строению не относятся к эстрогенам. Однако благодаря особенностям структуры они способны взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами, которые оказывают положительное влияние на костную ткань и сердечно-сосудистую систему и не влияют на ткань молочной железы и эндометрий [183]. Для лечения и профилактики остеопороза в РФ был зарегистрирован ралоксифен, в мировой практике применяется также базедоксифен.

Ралоксифен снижает риск переломов тел позвонков примерно на 30% у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка и примерно на 55% у пациентов без переломов в течение 3-х лет терапии (Табл. 10). Снижение риска внепозвоночных переломов на фоне приема ралоксифена не зарегистрировано. Ралоксифен также снижает риск развития инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе. [183, 184] Ралоксифен не снижает риск развития ишемической болезни сердца [185].

Базедоксифен – СМЭР третьего поколения, который обладает эстроген-антагонистическим воздействием. В РФ не зарегистрирован. Его применение предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике и бедре у здоровых женщин в постменопаузе без остеопороза, но не увеличивает МПК [186,187]. У женщин с постменопаузальным остеопорозом базедоксифен снижает риск переломов тел позвонков на 42% в течение 3-х лет [188]. Снижение риска внепозвоночных переломов на фоне приема базедоксифена зарегистрировано у 50% женщин в группе высокого риска переломов. При применении базедоксифена не выявлено повышение риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых осложнений и гиперплазии эндометрия, но возможны тромбозы [189-191].

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
<b>Событийные критерии оценки качества</b>			
1	Выполнена оценка индивидуальной 10-летней вероятности развития переломов (FRAX)	A	1 (1a)
2	Выполнена боковая рентгенография или компьютерная томография или магнитно-резонансная томография позвоночника Тh4-L5 (при наличии болевого синдрома в спине или снижении роста на 2 см и более за год или на 4см за жизнь)	B	1 (1b)
3	Выполнено измерение МПК в поясничных позвонках, шейке бедра и в целом в бедре методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или приведено обоснование нецелесообразности ее проведения в настоящий момент, в том числе в одном из отделов (была проведена менее года назад, эндопротезирование, вертебропластика и т.д.)	A	1 (1a)
4	Выполнен общий (клинический) анализ крови	C	1 (1c)
5	Выполнен биохимический анализ крови с оценкой уровня кальция, фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы, глюкозы, АлТ и/или АсТ	C	1 (1c)
6	Выполнено определение уровня витамина D или назначение препаратов витамина D, если его уровень неизвестен перед началом медикаментозного лечения остеопороза	C	2 (2c)
7	Проведено патогенетическое лечение остеопороза (БФ или моноклональное антитело к РАНКЛ или аналог паратгормона) всем лицам с установленным диагнозом остеопороз	A	1 (1a)
8	Проведена терапия препаратами кальция (500-1000мг) и витамина D (от 800 МЕ в сутки и больше) всем пациентам, получающим патогенетическую терапию остеопороза	A	1 (1b)
9	Выполнено исследование маркеров костного метаболизма (маркеров костного разрушения при назначении таблетированных антирезорбтивных препаратов или маркеров костеобразования при назначении анаболической терапии остеопороза) и/или рентгеновской остеоденситометрии L1-L4, бедро до начала лечения	B	1 (1b)
10	Проведено симптоматическое обезболивающее лечение при выраженном болевом синдроме	C	2 (2c)
<b>Временные критерии оценки качества</b>			
1	Выполнено исследование маркера костного разрушения через 3 месяца лечения таблетированными антирезорбтивными препаратами или маркера костеобразования через 3 месяца от начала анаболической терапии И/ИЛИ выполнено исследование МПК (DXA) в поясничных позвонках и бедре через 12-24 месяца терапии	B	1 (1b)
<b>Результативные критерии оценки качества:</b>			
1	Маркер костного разрушения снижен как минимум на 30% при назначении антирезорбтивной терапии или повышен маркер костеобразования на 30% при назначении анаболической терапии через 3 месяца терапии И/ИЛИ пункт 2	B	1 (1b)
2	Отсутствие снижения МПК до -4% в бедре и -5% в позвонках за год терапии	C	2 (2c)
3	Отсутствие двух новых низкотравматических переломов в течение периода терапии	C	2 (2c)

*Примечание:*

GRADE: Оценка рекомендаций (American College of Physicians) – A,B,C,D

Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (1a-5)



# Список литературы

1. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Зоткин Е.Г., Чернова Т.О., Смирнов А.В., Скрипникова И.А., Поддубская Е.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Смирнов А.В., Ермакова И.П., Пронченко И.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В., Баранова И.А., Аникин С.Г., Марченкова Л.А., Крюкова ИВ, Зазерская ИЕ, Коновалова ВН, Кузнецова ЛВ, Сметник ВП, Юренева СВ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Баранова ИА, Дыдыкина ИС, Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение Москва, 2010, Клинические рекомендации (Второе издание, переработанное и дополненное).
2. Camacho PM, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Camacho%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Petak SM, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Petak%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Binkley N, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Binkley%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Clarke BL, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clarke%20BL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Harris ST, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harris%20ST%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Hurley DL, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hurley%20DL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Kleerekoper M, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kleerekoper%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Lewiecki EM, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lewiecki%20EM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Miller PD, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miller%20PD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Narula HS, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Narula%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Pessah-Pollack R, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pessah-Pollack%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Tangpricha V, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tangpricha%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Wimalawansa SJ, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wimalawansa%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Watts NB: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis -2016. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Watts%20NB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27662240)Endocr Pract. 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
3. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013; 24(1):23-57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
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. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
5. American Association of Orthopedic Surgeon Position Statement, 1159, December 2009 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
6. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
8. Лесняк О.М., Ершова О.Б. *Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010*. Naturaprint; 2011 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240)
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века» Ж. Проблемы Эндокринологии, 2011,

10. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М., Давтян В.Г., Пилюкова Р.И., Романова М.А., Сеницина О.С. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Форум остеопороза, 23-25 сентября, 2012; Санкт-Петербург. Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века»; 23–27. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
11. Меньшикова Л.В., Храмцова 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;1:8-11. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
12. Добровольская О.В. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение : автореферат дис. кандидата медицинских наук : 14.01.22. - Москва, 2016. - 22 с. Ревматология 9 16-14/862 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
13. 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. Научная программа и тезисы Росс. Конгресса по остеопорозу, Москва, 20-22 октября 2003 г.- С.45 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
14. Lesnyak O, Ershova O, Belova K et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1-2):67-73. doi:10.1007/s11657-012-0082-3. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
15. Cosman F, de Beur S, LeBoff M, de Beur SJ, Tanner B Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation 1150 17th St., NW, Suite 850, Washington, DC 20036, Release Date: April 1, 2014 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
16. Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International*. 2008;19(4):385-397. doi:10.1007/s00198-007-0543-5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
17. Burch J, Rice S, Yang H et al. 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 Technology Assessment*. 2014;18(11). doi:10.3310/hta18110. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
18. Dresner-Pollak R, Parker R, Poku M, Thompson J, Seibel M, Greenspan S. Biochemical Markers of Bone Turnover Reflect Femoral Bone Loss in Elderly Women. *Calcified Tissue International*. 1996;59(5):328-333. doi:10.1007/s002239900135. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
19. Ross PKnowlton 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. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
20. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ et al. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; 303: 961–4 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas P. 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. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
22. Boonen S, Body J, Boutsens Y et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International*. 2005;16(3):239-254. doi:10.1007/s00198-004-1812-1. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
23. Bergmann P, Body J, Boonen S et al. 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. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(1):19-26. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
24. Bauer D, Garnero P, Hochberg M et al. Pretreatment Levels of Bone Turnover and the Antifracture Efficacy of Alendronate: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res*. 2005;21(2):292-299. doi:10.1359/jbmr.051018. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
25. Seibel M, 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*. 2003;19(2):323-329. doi:10.1359/jbmr.0301231. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)

26. Schousboe J, Bauer D, Nyman J, Kane R, Melton L, Ensrud K. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporosis International*. 2006;18(2):201-210. doi:10.1007/s00198-006-0218-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
27. Ravn P, Hosking D, Thompson D et al. Monitoring of Alendronate Treatment and Prediction of Effect on Bone Mass by Biochemical Markers in the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(7):2363-2368. doi:10.1210/jcem.84.7.5847. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
28. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle J. Differences in the Capacity of Several Biochemical Bone Markers to Assess High Bone Turnover in Early Menopause and Response to Alendronate Therapy. *Osteoporosis International*. 2000;11(4):295-303. doi:10.1007/pl00004183. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
29. Bauer D, Black D, Garnero P et al. 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. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
30. Eastell R, Barton I, Hannon R, Chines A, Garnero P, Delmas P. 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. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
31. Delmas P, Recker R, Chesnut C et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis International*. 2004;15(10). doi:10.1007/s00198-004-1602-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
32. Reginster JG, Gieschke R. Clinical Utility of a Pharmacostatistical Model for Ibandronate in Postmenopausal Osteoporosis. *CDM*. 2006;7(7):827-836. doi:10.2174/138920006778520624. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
33. Krege J, Lane N, Harris J, Miller P. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014;25(9):2159-2171. doi:10.1007/s00198-014-2646-0. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
34. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate J. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2009;21(11):1943-1951. doi:10.1007/s00198-009-1134-4. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
35. McNabb B, Vittinghoff E, Schwartz A et al. 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. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
36. Bauer D, Schwartz A, Palermo L et al. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(7):1126. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
37. Cosman F, Cauley J, Eastell R et al. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4546-4554. doi:10.1210/jc.2014-1971. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
38. Ross P. Pre-Existing Fractures and Bone Mass Predict Vertebral Fracture Incidence in Women. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(11):919. doi:10.7326/0003-4819-114-11-919. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
39. Kanis J, Melton L, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;9(8):1137-1141. doi:10.1002/jbmr.5650090802. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
40. Lenchik L, Rogers L, Delmas P, Genant H. Diagnosis of Osteoporotic Vertebral Fractures: Importance of Recognition and Description by Radiologists. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(4):949-958. doi:10.2214/ajr.183.4.1830949. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
41. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporosis Int*. 2003;14(3):43-55. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
42. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer F, Delmas P, Genant H. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *European Spine Journal*. 2003;12(0):S104-S112. doi:10.1007/s00586-003-0613-0. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662240>)
43. Yamamoto M, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamamoto%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19049338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamamoto%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19049338)) Yamaguchi T, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamaguchi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19049338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamaguchi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19049338)) Yamauchi M,

- ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamauchi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19049338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamauchi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19049338))Kaji H, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaji%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19049338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaji%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19049338))Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sugimoto%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19049338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sugimoto%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19049338)) *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):702-9. doi: 10.1359/jbmr.081207. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049338>)
44. Dede AD, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dede%20AD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=25284729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dede%20AD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25284729))Tournis S, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tournis%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=25284729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tournis%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25284729))Dontas I, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dontas%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=25284729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dontas%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25284729))Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trovas%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=25284729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trovas%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25284729)) *Metabolism.* 2014 Dec;63(12):1480-90. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.002. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
45. Schousboe J, Ensrud K, Nyman J, Kane R, Melton L. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporosis International.* 2005;16(12):1883-1893. doi:10.1007/s00198-005-1956-7 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
46. Genant H, Wu C, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 2009;8(9):1137-1148. doi:10.1002/jbmr.5650080915. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
47. Kazawa N. T2WI MRI and MRI-MDCT correlations of the osteoporotic vertebral compressive fractures. *European Journal of Radiology.* 2012;81(7):1630-1636. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.052. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
48. Baum T, Karampinos D, Liebl H, Rummeny E, Waldt S, Bauer J. High-Resolution Bone Imaging for Osteoporosis Diagnostics and Therapy Monitoring Using Clinical MDCT and MRI. *CMC.* 2013;20(38):4844-4852. doi:10.2174/09298673113206660279. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
49. Papadakis A, Karantanas A, Papadokostakis G, Petinellis E, Damilakis J. Can abdominal multi-detector CT diagnose spinal osteoporosis?. *Eur Radiol.* 2008;19(1):172-176. doi:10.1007/s00330-008-1099-2. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
50. Papadakis A, Karantanas A, 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.* 2010;29(3):352-358. doi:10.1007/s00774-010-0227-7. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
51. Baum T, Grande Garcia E, Burgkart R et al. Osteoporosis imaging: effects of bone preservation on MDCT-based trabecular bone microstructure parameters and finite element models. *BMC Medical Imaging.* 2015;15(1). doi:10.1186/s12880-015-0066-z. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
52. Damilakis J, Adams J, Guglielmi G, Link T. 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. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
53. Kanis J, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby A. 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. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
54. De Laet C, Van Hout B, Burger H, Weel A, Hofman A, Pols H. Hip Fracture Prediction in Elderly Men and Women: Validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2009;13(10):1587-1593. doi:10.1359/jbmr.1998.13.10.1587. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
55. Kanis J, Bianchi G, Bilezikian J et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2011;22(11):2789-2798. doi:10.1007/s00198-011-1632-z. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>)
56. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284729>) *Arch Osteoporos.* 2016 Dec;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
57. Lewiecki E, Watts N, McClung M et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(8):3651-3655.

- doi:10.1210/jc.2004-0124. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
58. Алексеева ЛИ, Баранова ИА, Белова КЮ, Ершова ОБ, Зазерская ИЕ, Зоткин ЕГ, Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Рожинская ЛЯ, Скрипникова ИА, Смирнов АВ, Щеплягина ЛА.: Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Литера;2012:23. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  59. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX®( ретроспективное десятилетнее исследование) *Альманах клинической медицины*. 2014;43:50-55. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  60. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). *Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation*. Available <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf>. Accessed January 28, 2013 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  61. ISCD positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2004;7(1). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  62. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. Copyright ISCD, October 2007. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  63. Nelson HD, Haney EM, Chou R, Dana T, Fu R, Bougatsos C. 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 Jul. Report No.: 10-05145-EF-1. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  64. Bonnicksen S. Bone Densitometry in Clinical Practice. *Humana Press Inc*. 2004:411. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  65. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2002;84-101. doi:10.1097/00042192-200203000-00003. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  66. McCloskey E, Odén A, Harvey N et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2015:n/a-n/a. doi:10.1002/jbmr.2734. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  67. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporosis International*. 2011;23(5):1489-1501. doi:10.1007/s00198-011-1824-6. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  68. International Society for Clinical Densitometry. 2013 Official Positions - Adult. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult>. Ссылка активна на 05.05.2016. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  69. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996; 348:1535-1541. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  70. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. 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; 282:1344-1352. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  71. Reginster J, Minne H, Sorensen O et al. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2000;11(1):83-91. doi:10.1007/s001980050010. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  72. Ettinger B, Black D, Mitlak B et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2000;55(1):39. doi:10.1097/00006254-200001000-00021 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>)
  73. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Osteoporosis. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465509>) *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41 DOI: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346808>)10.1056/NEJM200105103441904 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>)
  74. Chesnut C, Skag A, Christiansen C et al. 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. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>)
  75. Meunier P, Roux C, Seeman E et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women With Postmenopausal Osteoporosis. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>) *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):459-68 DOI:

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749454>)10.1056/NEJMoa022436  
(<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022436>)

76. Black D, Delmas P, Eastell R et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022436>) *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22 DOI: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476007>)10.1056/NEJMoa067312 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>)
77. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998; 280:2077–2082. doi:10.1001/jama.280.24.2077 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>)
78. Cummings S, Martin J, McClung M et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067312>) *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
79. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344:333–340 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
80. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2816–2822 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
81. Thompson K. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis. *Molecular Pharmacology*. 2006;69(5):1624-1632. doi:10.1124/mol.105.020776 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
82. Dunford J, Rogers M, Ebetino F, Phipps R, Coxon F. 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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
83. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза *Доктор Ру*. 2010;58(7):29-38 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
84. Saag K, Emkey R, Schnitzer T et al. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1999;54(1):39-40. doi:10.1097/00006254-199901000-00021 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
85. Boonen S, Orwoll E, Wenderoth D, Stoner K, Eusebio R, Delmas P. Once-Weekly Risedronate in Men With Osteoporosis: Results of a 2-Year, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(4):719-725. doi:10.1359/jbmr.081214 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
86. Eastell R, Devogelaer J, Peel N et al. Prevention of Bone Loss with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Osteoporosis International*. 2000;11(4):331-337. doi:10.1007/s001980070122 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
87. Hakala M, Kröger H, Valleala H et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2012;41(4):260-266. doi:10.3109/03009742.2012.664647 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
88. Orwoll E, Binkley N, Lewiecki E, Gruntmanis U, Fries M, Dasic G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*. 2010;46(4):970-976. doi:10.1016/j.bone.2009.12.034 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
89. Cranney A, Wells G, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis International*. 2008;20(2):291-297. doi:10.1007/s00198-008-0653-8 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
90. Harris S, Blumentals W, Miller P. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;24(1):237-245. doi:10.1185/030079908x253717 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
91. Boonen S, Reginster J, Kaufman J et al. Fracture Risk and Zoledronic Acid Therapy in Men with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(18):1714-1723 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)
92. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2013;29(1):1-23. doi:10.1002/jbmr.1998 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)

93. Kenneth W. Lyles, M.D., Cathleen S. Colón-Emeric, M.D., M.H.Sc., Jay S. Magaziner, Ph.D., Jonathan D. Adachi, M.D., Carl F. Pieper, D.P.H., Carlos Mautalen, M.D., Lars Hyldstrup, M.D., D.M.Sc., Chris Recknor, M.D., Lars Nordsletten, M.D., Ph.D., Kathy A. Moore, R.N., Catherine Lavecchia, M.S., Jie Zhang, Ph.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Patricia K. Hodgson, B.A., Ken Abrams, M.D., John J. Orloff, M.D., Zebulun Horowitz, M.D., Erik Fink Eriksen, M.D., D.M.Sc., and Steven Boonen, M.D., Ph.D., for the HORIZON Recurrent Fracture Trial (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>)\* Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
94. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou C. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Obstetrics & Gynecology.* 2009;114(5):999-1007. doi:10.1097/aog.0b013e3181bdce0a (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
95. U.S. Food and Drug Administration. Reclast (zoledronic acid): Drug Safety Communication - New Contraindication and Updated Warning on Kidney Impairment. Posted 09/01/2011. Доступно по <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270464.htm>. Ссылка активна на 05.05.2016 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
96. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. 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. (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
97. Adler R, El-Hajj Fuleihan G, Bauer D et al. 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 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
98. McClung M. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: Preclinical and early clinical studies. *Current Osteoporosis Reports.* 2006;4(1):28-33. doi:10.1007/s11914-006-0012-7 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
99. Miller P, Bolognese M, Lewiecki E et al. 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 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
100. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб). *Остеопороз и Остеопатии.* 2011;2:19-22 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
101. Langdahl B, Teglbjærg C, Ho P 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(4):1335-1342. doi:10.1210/jc.2014-4079 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
102. Orwoll E, Teglbjærg C, Langdahl B et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(9):3161-3169. doi:10.1210/jc.2012-1569 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
103. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy P et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015;386(9992):433-443. doi:10.1016/s0140-6736(15)60995-3 (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
104. Brown J, Prince R, Deal C et al. 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\*. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(1):153-161. doi:10.1359/jbmr.0809010. (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074941>)
105. Mandema JW<sup>1</sup>, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mandema%20JW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24915115](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mandema%20JW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24915115))Zheng J, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zheng%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24915115](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zheng%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24915115))Libanati C, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Libanati%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24915115](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Libanati%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24915115))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. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perez%20Ruixo%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24915115](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perez%20Ruixo%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24915115))J Clin Endocrinol

106. Choi NK, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choi%20NK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27736041)Solomon DH, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Solomon%20DH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27736041)Tsacogianis TN, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsacogianis%20TN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27736041)Landon JE, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Landon%20JE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27736041)Song HJ, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Song%20HJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27736041)Kim SC. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=27736041) *J Bone Miner Res.* 2016 Oct 13. doi: 10.1002/jbmr.3019. [Epub ahead of print] (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
107. Kendler D, Roux C, Benhamou C et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2009;25(1):72-81. doi:10.1359/jbmr.090716. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
108. Tsai J, Uihlein A, Burnett-Bowie S et al. Comparative Effects of Teriparatide, Denosumab, and Combination Therapy on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture, and Estimated Strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2014;30(1):39-45. doi:10.1002/jbmr.2315. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
109. Marie P. Signaling Pathways Affecting Skeletal Health. *Current Osteoporosis Reports.* 2012;10(3):190-198. doi:10.1007/s11914-012-0109-0. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
110. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. *Остеопороз и остеопатии.* 2013;2:32-40. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
111. Gallagher J, Genant H, Crans G, Vargas S, Krege J. Teriparatide Reduces the Fracture Risk Associated with Increasing Number and Severity of Osteoporotic Fractures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(3):1583-1587. doi:10.1210/jc.2004-0826. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
112. 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. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
113. Orwoll E, Scheele W, Paul S et al. 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. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041)
114. Saag K, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736041) *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39 DOI: (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003959)10.1056/NEJMoa071408 (http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408)
115. Saag K, Zanchetta J, Devogelaer J et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2009;60(11):3346-3355. doi:10.1002/art.24879 (http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408)
116. Body J, Gaich G, Scheele W et al. A Randomized Double-Blind Trial to Compare the Efficacy of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34)] with Alendronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(10):4528-4535. doi:10.1210/jc.2002-020334. (http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408)
117. Hadji P, Zanchetta J, Russo L et al. Effect of teriparatide compared with risedronate on back pain and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Bone.* 2011;48:S82-S83. doi:10.1016/j.bone.2011.03.108. (http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408)
118. Miller PD, Shergy WJ, Body J, Chen P, Rohe ME, Krege JH.: Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatology.* 2005;32:1556-1562. (http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408)
119. Tashjian AChabner B. 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-



120. Vahle J, Sato M, Long G et al. Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety. *Toxicologic Pathology*. 2002;30(3):312-321. doi:10.1080/01926230252929882. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
121. Miller P, Schwartz E, Chen P, Misurski D, Krege J. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis International*. 2006;18(1):59-68. doi:10.1007/s00198-006-0189-8. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
122. Recker R, Marin F, Ish-Shalom S et al. Comparative Effects of Teriparatide and Strontium Ranelate on Bone Biopsies and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Osteoporosis\*. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(8):1358-1368. doi:10.1359/jbmr.090315. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
123. Nielsen S, Slosman D, Sørensen O et al. Influence of Strontium on Bone Mineral Density and Bone Mineral Content Measurements by Dual X-Ray Absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry*. 1999;2(4):371-379. doi:10.1016/s1094-6950(06)60402-2. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
124. Blake G, Compston J, Fogelman I. Could Strontium Ranelate Have a Synergistic Role in the Treatment of Osteoporosis?. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(8):1354-1357. doi:10.1359/jbmr.090601. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
125. 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 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
126. European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate) 25 April 2013 EMA/258269/2013 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
127. European Medicines Agency: Protelos/Osseor (strontium ranelate) to remain available but with further restrictions 15 April 2014 EMA 235924/2014 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
128. Lee H, Lie D, Lim K, Thirumoorthy T, Pang S. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2008;20(1):161-162. doi:10.1007/s00198-008-0677-0. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
129. Tan K-W, Wang Y-S, Tay Y-K.: Stevens-Johnson syndrome due to strontium ranelate. *Annals Academy of Medicine*. 2011(40):10-11. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
130. Cacoub P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Belissa-Mathiot P, Musette P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. *Osteoporosis International*. 2013;24(5):1751-1757. doi:10.1007/s00198-013-2265-1 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>)
131. 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. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bone%20HG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bone%20HG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Hosking D, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hosking%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hosking%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Devogelaer JP, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Devogelaer%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Devogelaer%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Tucci JR, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tucci%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tucci%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Emkey RD, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emkey%20RD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Emkey%20RD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Tonino RP, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tonino%20RP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tonino%20RP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Rodriguez-Portales JA, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodriguez-Portales%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodriguez-Portales%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Downs RW, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Downs%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Downs%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Gupta J, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gupta%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gupta%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Santora AC, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Santora%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Santora%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Liberman UA; ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liberman%20UA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15028823](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liberman%20UA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15028823)) Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group "Ten years" experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alendronate%20Phase%20III%20Osteoporosis%20Treatment%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D>) Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1189-99 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)

132. Bone HG, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwinski E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster J-Y, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Wagman RB, Papapoulos S. Ten Years of Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial. *ASBMR 2015 Abstract* (Pub ID: 057237) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
133. Brown J, Roux C, Törring O et al. 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. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
134. Popp A, Zysset P, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab –from clinic and biomechanics. *Osteoporosis International.* 2015;27(5):1917-1921. doi:10.1007/s00198-015-3458-6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
135. Koldkjær Sølling A, Harsløf T, Kaal A, Rejnmark L, Langdahl B. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporosis International.* 2016. doi:10.1007/s00198-016-3535-5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
136. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzales-Macies J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C.: Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2012;(23):2769-2774. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
137. Gaál J, Bender T, Varga J et al. Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *Rheumatol Int.* 2009;30(1):25-31. doi:10.1007/s00296-009-0892-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
138. Muller ME, Nazarian S, Koch P, Classification AO des fractures. Berlin, Springer Verlag, 1987. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
139. British Orthopaedic Association and British Geriatrics Society. The care of patients with fragility fracture. 2007:15-50. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
140. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A et al. Management of proximal femoral fractures 2011. *Anaesthesia.* 2011;67(1):85-98. doi:10.1111/j.1365-2044.2011.06957.x. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
141. Загородний Н.В., Голухов Г.Н., Волна А.А. и др. Диагностика и лечение переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста. Метод. Рекомендации. Москва, РУДН, 2012. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
142. Roche J. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2005;331(7529):1374-0. doi:10.1136/bmj.38643.663843.55. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
143. Kates S, Mendelson D, Friedman S. Co-managed care for fragility hip fractures (Rochester model). *Osteoporosis International.* 2010;21(S4):621-625. doi:10.1007/s00198-010-1417-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
144. Agnelli G. Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. *Circulation.* 2004;110(24\_suppl\_1):IV-4-IV-12. doi:10.1161/01.cir.0000150639.98514.6c. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
145. Leonardsson O, Rolfson O, Hommel A, Garellick G, Åkesson K, Rogmark C. Patient-Reported Outcome After Displaced Femoral Neck Fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American).* 2013;95(18):1693. doi:10.2106/jbjs.l.00836. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
146. 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) 27:2197–2206 DOI 10.1007/s00198-016-3513-y (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
147. Oliver D, Connelly J, Victor C et al. 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):82-82. doi:10.1136/bmj.39049.706493.55.. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028823>)
148. Yu HS, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))Kim JJ, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))Kim HW, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20HW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20HW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))Lewis MP, ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lewis%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lewis%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))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 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
149. Maïmoun L, Georgopoulos NA, Sultan C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4037-50. doi: 10.1210/jc.2013-3030 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
150. Snow-Harter C, Bouxsein 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: 761-769 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
151. 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):191-7 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
152. Kelley G, Kelley K, Tran Z. Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2002;57(9):M599-M604. doi:10.1093/gerona/57.9.m599. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
153. Michael Y, Whitlock E, Lin J, Fu R, O'Connor E, Gold R. Primary Care-Relevant Interventions to Prevent Falling in Older Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2010;153(12):815. doi:10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00008. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
154. Sherrington C, Whitney J, Lord S, Herbert R, Cumming R, Close J. Effective Exercise for the Prevention of Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2008;56(12):2234-2243. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
155. 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 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284))
156. Howe TE, Rochester L, Neil F, Skelton DA, Ballinger C (2011) Exercise for improving balance in older people. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26977284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wall%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26977284)) *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD004963. doi: 10.1002/14651858.CD004963.pub3. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071817>)
157. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G (2011) Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071817>) *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
158. Li W, Chen Y, Yang R, Tsauo J. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation.* 2009;23(10):888-896. doi:10.1177/0269215509339002. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
159. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International.* 2010;21(7):1151-1154. doi:10.1007/s00198-010-1285-3. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
160. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
161. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
162. Mithal A, Wahl D, Bonjour J et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International.* 2009;20(11):1821-1821. doi:10.1007/s00198-009-1030-y. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
163. Broe K, Chen T, Weinberg J, Bischoff-Ferrari H, Holick M, Kiel D. A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study. *Journal of the American*

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)

164. Пигарова Е. А., Плещева А. В., Мокрышева Н. Г., Дзеранова Л. К. Роль витамина D в мышечной ткани. *Практикующий врач сегодня*. 2014;(2-3):11-14. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735380>)
165. 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. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=26731885>) Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409>) № 4. С. 60-84 (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409&selid=26731885>)
166. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;2:33-42. (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409&selid=26731885>)
167. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная Фармакотерапия*. 2013;2:14-29. (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409&selid=26731885>)
168. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ: Human serum 25-hydroxychole-calciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409&selid=26731885>)
169. Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas*. 2015;80(3):329-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.018. (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409&selid=26731885>)
170. Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации доступен по ссылке: (<http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1609409&selid=26731885>) <http://web.ion.ru>. Ссылка активна на 05.05.2016 (<http://web.ion.ru>)
171. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010. Доступно по: [www.iom.edu/vitamin](http://www.iom.edu/vitamin). Ссылка активна на 05.05.2016 (<http://web.ion.ru>)
172. Boonen S, Bischoff-Ferrari H, Cooper C et al. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A Review of the Evidence. *Calcified Tissue International*. 2006;78(5):257-270. doi:10.1007/s00223-005-0009-8. (<http://web.ion.ru>)
173. Body J, Bergmann P, Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International*. 2010;21(10):1657-1680. doi:10.1007/s00198-010-1223-4. (<http://web.ion.ru>)
174. Tang BM., Eslick CD., Nowson C., et al. 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; 370:657-66. (<http://web.ion.ru>)
175. The DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture prevention in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463 (<http://web.ion.ru>)
176. 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. *Calcified Tissue International*. 2008;82(2):102-107. doi:10.1007/s00223-008-9102-0. (<http://web.ion.ru>)
177. 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*. 2014. doi: 10.1111/hdi.12209 (<http://web.ion.ru>)
178. 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 (<http://web.ion.ru>)
179. Baber R, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166. (<http://web.ion.ru>)
180. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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. (<http://web.ion.ru>)
181. Ettinger B, Ensrud K, Wallace R et al. Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density: A Randomized Clinical Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(3):443-451. doi:10.1097/01.aog.0000137833.43248.79. (<http://web.ion.ru>)

182. T.J. de Villiers, J.E. Hall, J.V. Pinkerton, S. Cerdas Perez, M. Rees, C. Yang, D.D. Pierroz Revised global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *J. Climacteric* 2016 19:4; 313-315 (<http://web.ion.ru>)
183. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(2):125-134. (<http://web.ion.ru>)
184. Martino S, Cauley, JA, Barrett-Connor E, et al. CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751-1761. (<http://web.ion.ru>)
185. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-137. (<http://web.ion.ru>)
186. Miller P, Chines A, Christiansen C et al. Effects of Bazedoxifene on BMD and Bone Turnover in Postmenopausal Women: 2-Yr Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Study. *J Bone Miner Res.* 2007;23(4):525-535. doi:10.1359/jbmr.071206. (<http://web.ion.ru>)
187. Silverman S, Christiansen C, Genant H et al. Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial\*. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2008;23(12):1923-1934. doi:10.1359/jbmr.080710. (<http://web.ion.ru>)
188. Silverman S, Chines A, Kendler D et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporosis International.* 2011;23(1):351-363. doi:10.1007/s00198-011-1691-1. (<http://web.ion.ru>)
189. Palacios S, Silverman S, de Villiers T et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause.* 2015;22(8):806-813. doi:10.1097/gme.0000000000000419. (<http://web.ion.ru>)
190. Christiansen C, Chesnut III C, Adachi J et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2010;11(1):130. doi:10.1186/1471-2474-11-130. (<http://web.ion.ru>)
191. de Villiers T, Chines A, Palacios S et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporosis International.* 2010;22(2):567-576. doi:10.1007/s00198-010-1302-6. (<http://web.ion.ru>)

# Приложение А1. Состав рабочей группы

## **Руководители:**

Дедов И.И., профессор, академик РАН Москва

Мельниченко Г.А., профессор, академик РАН Москва

## **Исполнительные редакторы:**

Белая Ж.Е., д.м.н., Москва

Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва

## **Эксперты разработчики:**

Белая Ж.Е., д.м.н., Москва

Гребенникова Т.А., Москва

Дзеранова Л.К., д.м.н., Москва

Ильин А.В., Москва

Пигарова Е.А., к.м.н., Москва

Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва

Чернова Т.О., к.м.н., Москва

Никитинская О.А., Москва

Торопцова Н.В., д.м.н., Москва

Бирюкова Е.В., д.м.н., Москва

Загородний Н.В., д.м.н., Москва

Илюхина О.Б., Оренбург

Крюкова И.В., к.м.н., Москва

Лесняк О.М., д.м.н., Санкт-Петербург

Родионова С.С., д.м.н., Москва

Скрипникова И.А., д.м.н., Москва

Тарбаева Н.В., к.м.н., Москва

Фарба Л.Я., Москва

Юренева С.В., д.м.н., Москва

## **Рабочая группа систематического анализа данных:**

Луценко А.С., Москва

Тарасова Т.С., Москва

Цориев Т.Т., Москва

Якушевская О.В., Москва

## **Рецензенты:**

Алексеева Л.И., д.м.н., Москва

Древаль А.В., д.м.н., профессор, Москва

**Рабочая группа, принявшая участие в обсуждении проекта**

Коллектив, посетивший конференцию 19-20 мая 2016

**Конфликт интересов:** авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с остеопорозом составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в соответствии с методическими рекомендациями, опубликованными в результате совещания с главными внештатными специалистами МЗ под председательством Первого заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации Каграманяна ИН, состоявшегося 16.03.2016 в Минздраве России.

Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации и профилактике остеопороза у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет.

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-эндокринологи;
2. Врачи-ревматологи;
3. Врачи-травматологи-ортопеды;
4. Врачи-терапевты;
5. Врачи общей практики;
6. Врачи-нефрологи;
7. Врачи-акушер-гинекологи;
8. Врачи-неврологи;
9. Врачи-вертебрологи;
10. Врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением больных с остеопорозом.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их пожеланий. Настоящие рекомендации учитывают накопленный Российский и международный опыт ведения пациентов с остеопорозом и базируются на клинических рекомендациях, опубликованных Российской Ассоциацией Остеопороза [1] 2010, клинические рекомендации Американской Ассоциации клинических эндокринологов 2016 [2], Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению остеопороза у женщин в менопаузе, международного фонда остеопороза IOF 2013 [3] и Клинических рекомендациях национального фонда остеопороза США, 2014 [15].

### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения регистрировались в рекомендациях.

Проект клинических рекомендаций был размещен на сайте ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ и на сайте Российской ассоциации эндокринологов и представлен на обсуждение широкому кругу специалистов 19.05.2016 в рамках Конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии: диагностика и лечение остеопороза и других метаболических заболеваний скелета» на базе ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, улица Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 19-20 мая 2016 года.

Таким образом, проект клинических рекомендаций обсуждался среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических врачей, занимающихся проблемами остеопороза.



Доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла 10 лет ввиду наличия систематических обзоров литературы в рамках предшествующих Российских и международных клинических рекомендаций. При включении в клинические рекомендации конкретных медицинских методик профилактики, диагностики, лечения и реабилитации указывался уровень убедительности доказательств, целесообразности их применения с учетом унифицированной шкалы оценки качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий GRADE (используется по рекомендации МЗ РФ при сотрудничестве с Американским Колледжем врачей American College of Physicians: уровень доказательств (A-D), сила рекомендаций [1,2].

**Таблица П1. Уровни достоверности рекомендаций**

Уровень	Источник доказательств	
A (высокий)	Крайне маловероятно, что будущие исследования изменят рекомендации (Проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с достаточной статистической мощностью для искомого результата, Мета-анализы РКИ)	
B (средний)	Будущие исследования могут несколько изменить нашу уверенность в рекомендации, есть некоторая вероятность, что рекомендация изменится вследствие дальнейших исследований (Проспективные РКИ с ограниченным количеством данных, мета-анализы исследований с небольшим количеством пациентов, хорошо организованное проспективное исследование когорты. Проспективные диагностические исследования. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».	
C (низкий)	Будущие исследования с высокой вероятностью повлияют на рекомендацию или полностью изменят эффект (Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений.)	
D (очень низкий)	Рекомендация очень ненадежна (Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные)	
Сила рекомендации	Описание	Расшифровка
1 Мы рекомендуем	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности А, показывающая значительное превосходство пользы над риском). Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация В уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии; Может быть рекомендована большинству пациентов Метод/терапия второй линии; Либо, при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
2 Мы предлагаем	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности С, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске Отсутствие убедительных публикаций А, В или С уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском,	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов. Рекомендация основана на мнении экспертов, нуждается в проведении исследований.

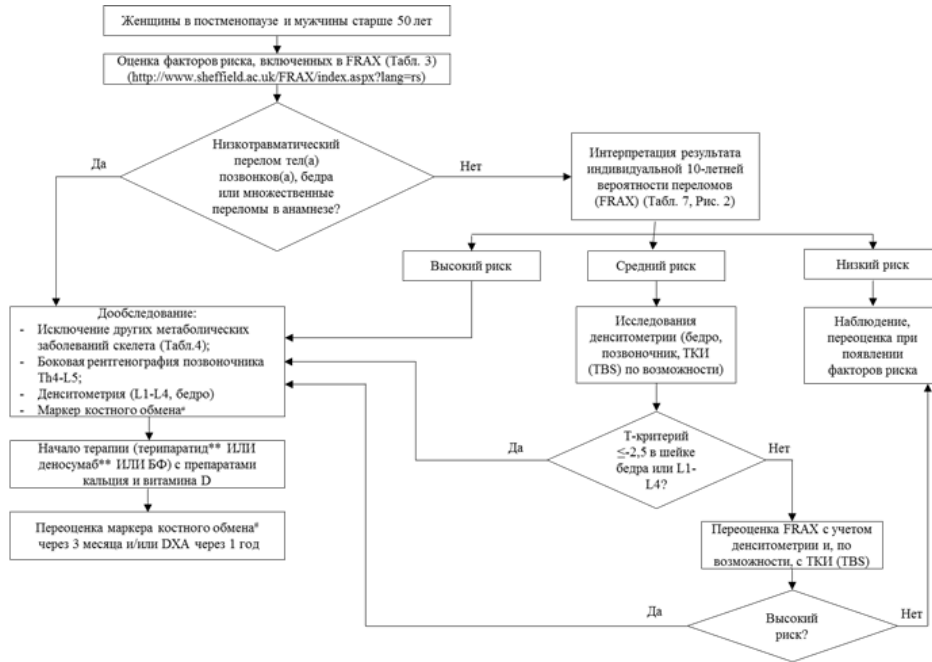
**Таблица П1. Уровни убедительности доказательств**

## **Приложение А3. Связанные документы**

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Эндокринология», утвержденный в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 899н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология».

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

## Схема П1. Процесс ведения пациента с остеопорозом.



\*Исследование маркера костного обмена (костеобразования при назначении анаболической терапии или костной резорбции при назначении антирезорбтивной терапии (Табл. 5)) является дополнительным методом раннего контроля эффективности терапии, который можно использовать вместе с рентгеновской денситометрией или вместо денситометрии, если последняя не доступна.

# Приложение В. Информация для пациентов

## Что такое остеопороз?

Остеопороз – это заболевание, при котором кости становятся хрупкими и могут легко ломаться. В норме кость имеет пористое строение, при остеопорозе уменьшается костная масса и нарушается структура кости

## Кто болеет Остеопорозом?

Согласно данным международного общества остеопороза, каждая третья, а в странах с высокой продолжительностью жизни каждая вторая женщина старше 50 лет имеет перелом, связанный с остеопорозом. Поэтому 80% среди пациентов с остеопорозом – это женщины в постменопаузе (после прекращения менструаций).

Болеют остеопорозом и мужчины старшей возрастной группы (после 50 лет), а также пациенты любого возраста и пола, страдающие некоторыми эндокринными, ревматическими заболеваниями, тяжёлыми поражениями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), больные после пересадок внутренних органов, люди с ограниченной подвижностью, вследствие любых причин, а также пациенты, длительно принимающие некоторые медикаменты (противосудорожные препараты, глюкокортикоидные гормоны, средства снижающие кислотность желудка и т.д.)

## Чем опасен Остеопороз?

У пациентов с остеопорозом переломы происходят при минимальной травме (падение с высоты собственного роста, чихании, кашле, подъёме тяжестей и т.д.) или даже без травматического воздействия.

Самые опасные переломы, связанные с высокой смертностью – это переломы бедра. Если такой перелом случился, необходимо хирургическое лечение.

Кроме того, остеопороз становится причиной низкотравматичных переломов рук (лучевой, плечевой костей), костей голени, таза, ключицы, рёбер при падении с высоты собственного роста.

Самые частые остеопоротические переломы – это переломы тел позвонков. Перелом тела позвонка может сопровождаться болью в спине. Наличие одного перелома значительно увеличивают вероятность последующих переломов позвонков. Множественные переломы тел позвонков приводят к изменению осанки, снижению роста на 4-5 см и более.

## Как заподозрить Остеопороз?

Некоторые называют остеопороз «безмолвной эпидемией». Пациента с остеопорозом без переломов обычно ничего не беспокоит. Вместе с тем, существуют факторы риска переломов, которые позволяют сориентироваться больному и врачу. Даже пациенту под силу оценить свою индивидуальную 10-летнюю вероятность основных перелома (FRAX)

## Как диагностировать Остеопороз?

Для врача важно знать были ли у Вас переломы, развившиеся при минимальной травме в возрасте после 45 лет. Иногда наличие такого перелома достаточно, чтобы диагностировать остеопороз.

Для ранней диагностики остеопороза (когда переломов ещё нет) наиболее точный метод – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия. Это безболезненный и безопасный метод для оценки минеральной плотности кости. Плотность костной ткани измеряется в поясничных позвонках, бедренной кости и иногда при необходимости в лучевой кости. Этого достаточно, чтобы сориентироваться о состоянии всего скелета. Уровень лучевой нагрузки при проведении исследования в 10 раз меньше, чем при обычном рентгене лёгких. До проведения исследования желательно избегать использования контрастных препаратов. Вас попросят снять все металлические предметы с тех зон, где будут проводить исследование (нижняя треть туловища, бедра, предплечье). Ультразвуковые приборы (исследование костной плотности по пятке, пальцу и т.д.) являются методом скрининга, а не постановки диагноза.

Для определения причины остеопороза, выбора оптимального препарата для лечения и динамического наблюдения врачу могут потребоваться анализы крови, мочи, а также боковая рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника, иногда компьютерная томография позвоночника или магнитнорезонансное исследование.

### **Существуют ли методы лечения остеопороза?**

На сегодняшний день, медикаментозное лечение остеопороза позволяет значительно уменьшить риск переломов и повысить костную плотность. Первые результаты лечения можно увидеть через 1 год, если ориентироваться на прибавку минеральной плотности кости по данным денситометрии. Минимальная продолжительность непрерывного лечения остеопороза в большинстве случаев составляет 3 года. Однако у некоторых пациентов непрерывное лечение продолжается до 5 и более лет. Иногда врач может прекратить лечение и затем вновь возобновить терапию. Вместе с тем, выполнение рекомендаций специалиста позволяет предупредить переломы, сохранить осанку и, таким образом, значительно улучшить качество жизни. Новые препараты обладают высокой эффективностью в сочетании с всё более редким и удобным приёмом. Появление препаратов-копий позволяет сделать лечение остеопороза всё более доступным.

**Внимание!** Препараты отличаются по эффективности, показаниям, противопоказаниям и их применение требует наблюдения врача. Все препараты нужно принимать в сочетании с добавками кальция и витамина D. Добавка кальция и витамина D не может быть самостоятельно использована для лечения установленного остеопороза.

### **Можно ли предупредить остеопороз?**

Заботиться о здоровье костей нужно с детского возраста. Особенно важно вести здоровый образ жизни в период набора пика костной массы (до 25-30 лет). Чем больше наш «пик костной массы», тем позже снижение костной массы достигнет того «порога», за которым стоит перелом.

### **Для профилактики остеопороза рекомендуется:**

1. Потреблять достаточное количество кальция и витамина D в течение всей жизни

Источники кальция в пище:

- 100 г нежирных молочных продуктов (молоко, кефир, йогурт, мороженное, творог) содержат 100-120 мг кальция;
- 100 г твёрдого сыра могут содержать до 1000 мг кальция;
- кальций также содержится в шпинате, брокколи, рыбных консервах с костями и продуктах, обогащённых кальцием (апельсиновый сок, каши – если указано, что продукт обогащён кальцием).

Витамин D: Витамин D играет важную роль для усвоения кальция и здоровья костей и мышц. У молодых людей витамин D синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Достаточно гулять 15-30 минут с открытым лицом и кистями, чтобы получить адекватный уровень витамина D. У пожилых людей снижаются возможности кожи синтезировать витамин D, поэтому пациенты могут нуждаться в его дополнительном приеме в виде колекальциферола. У пациентов старше 65 лет, может нарушаться превращение колекальциферола в активную форму – D-гормон. Такие больные нуждаются в лечении более активными препаратами витамина D.

2. В течение всей жизни заниматься любительским спортом:

Физические упражнения, которые выполняются на ногах (ходьба, бег, теннис, танцы, занятия на тренажёрах) благоприятны для лучшего набора пика костной массы и улучшения качества кости у молодых людей. Эти упражнения менее эффективны у женщин в постменопаузе для увеличения костной массы. Вместе с тем, упражнения, направленные на увеличение мышечной массы и улучшение равновесия благоприятны для предупреждения падений.

Истошающие физические нагрузки, напротив, могут приводить к преждевременной потере минеральной плотности кости

3. Избегать вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем):

Курение негативно влияет на кости. Курящие женщины имеют более низкий уровень эстрогенов, раньше вступают в климакс. Курение влечёт худшее усвоение кальция из продуктов питания. Люди, которые выкуривают пачку сигарет ежедневно обычно имеют на 5-10% меньше костной массы к 50 годам, по сравнению с некурящими.

Злоупотребление алкоголем (2-3 алкогольных напитка ежедневно, регулярно): приводит к снижению костной плотности даже у молодых мужчин и женщин. Алкоголизм увеличивает риск переломов из-за потери костной массы, недостатка питательных веществ и увеличению частоты падений.

# Приложение Г.

Препарат	Исследование	Показания	Средн. возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (% через 3 года)*		ОР (95% ДИ)	
					Плацебо	Лекарство		
<b>Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях высокого риска (с переломами в анамнезе)</b>								
Алендронат**, 5-10 мг	[69]	Переломы тел позвонков, $\leq 0,68$ г/м <sup>2</sup>	71	2027	15,0	8,0	0,53 (0,41-0,68)	-47%
Ризедронат, 5 мг	[70]	Переломы тел 2-х позвонков или перелом 1 позвонка с T-критерием $\leq -2,0$	69	2458	16,3	11,3	0,59 (0,43-0,82)	-41%
Ризедронат, 5 мг	[71]	Переломы тел 2х и более позвонков без указания МПК	71	1226	29,0	18,0	0,51 (0,36-0,73)	-49%
Ралоксифен, 60 мг	[72]	Переломы тел позвонков без указания МПК	66	7705	21,2	14,7	0,70 (0,60-0,90)	-30%
Терипаратид**, 20 мкг***	[73]	Переломы тел позвонков и T-критерий в L1-L4 или Neck $\leq -1$ , если меньше 2 умеренных переломов	69	1637	14,0	5,0	0,35 (0,22-0,55)	-65%
Ибандронат, 2,5 мг	[74]	Переломы тел позвонков и L1-L4 T-критерий от -2,0 до -5	69	2946	9,6	4,7	0,38 (0,25-0,59)	-62%
Ибандронат, 20 мг	[31]	Переломы тел позвонков и T-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	[75]	Переломы тел позвонков, МПК <sub>2</sub> в L1-L4 $\leq 0,840$ г/м <sup>2</sup>	69	1649	32,8	20,9	0,59 (0,48-0,73)	-41%
Золедроновая кислота**, 5 мг	[76]	T-критерий в ШБ $\leq -2,5$ $\pm$ переломы тел позвонков или T-критерий $\leq -1,5$ и не менее 2 средних или 1 легкий перелом тел позвонков	73	7765	10,9	3,3	0,30 (0,24-0,38)	-70%
<b>Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях среднего или низкого риска ( без переломов в анамнезе)</b>								
Алендронат**, 5-10 мг	[77]	T-критерий в Neck $\leq -2$	68	4432	3,8	2,1	0,56 (0,39-0,80)	-44%
Алендронат**, 5-10 мг	[77]	Подгруппа женщин, T-критерий $\leq -2,5$	Данные отсутствуют (недоступны)	1631	4,0	2,0	0,50 (0,31-0,82)	-50%
Ралоксифен, 60 мг	[72]	T-критерий в L1-L4 или Neck $\leq -2,5$ $\pm$ переломы позвонков		7705	4,5	2,3	0,50 (0,40-0,80)	-50%
Деносумаб**, 60 мг	[78]	T-критерий в L1-L4 или бедро от -2,5 до -4; 60-90 лет	72	7868	7,2	2,3	0,32 (0,26-0,41)	-68%
<b>Снижение риска переломов бедра</b>								
Алендронат**, 5-10 мг	[77]	Переломы позвонков, с МПК $\leq 0,68$ г/м <sup>2</sup>	71	2027	2,2	1,1	0,49 (0,23-0,99)	-51%
Алендронат**, 5-10 мг****	[77]	T-критерий в ШБ $\leq -2$ **	68	4432	0,8	0,7	0,79 (0,43-1,44)	не достоверно
Алендронат**, 5-10 мг****	[77]	T-критерий в ШБ $\leq -2,5$ ** (анализ в подгруппе)	Данные отсутствуют (недоступны)	1631	1,6	0,7	0,44 (0,18-1,97)	не достоверно
Ризедронат, 2,5 и 5 мг	[79]	T-критерий $\leq -3$ ** или $\leq -2$ ** и $\geq 1$ внекостного фактора риска для переломов бедра (анализируемые в подгруппе пациенты с остеопорозом 70-79 лет)	77	9331	3,2	1,9	0,60 (0,40-0,90)	-40%
Ралоксифен, 60 и 120 мг	[72]	T-критерий в ПОП или ШБ $\leq -2,5$ $\pm$ переломы позвонков	66	7705	0,7	0,8	1,10 (0,60-1,90)	не достоверно
Стронция ранелат, 2 г	[80]	Остеопороз (T-критерий $< -2,5$ ) с или без предшествующих переломов		4932	3,4	2,9	0,85 (0,61-1,19)	Не достоверно

Препарат	Исследование	Показания	Средн. возраст (лет)	Число включенных пациентов в условиях рандомизации	Частота переломов (% через 3 года)*		ОР (95% ДИ)
					Плацебо	Лекарство	
Стронция ранелат, 2 г	[80]	Возраст $\geq 74$ лет с Т-критерием $\leq -2,4^{**}$ в (анализ подгруппе)	80	1977	6,4	4,3	0,64 (0,412-0,997) -36%
Золедроновая кислота**, 5 мг	[76]	Т-критерий в Neck $\leq -2,5$ или менее $\pm$ переломы позвонков или Т-критерий $\leq -1,5$ 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	[78]	Т-критерий в L1-L4 или бедре от -2,5 до -4; 60-90 лет	72	7868	1,2	0,7	0,60 (0,37-0,97) -40%

Примечания: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедра, бедро – проксимальный отдел бедра

\* – кроме случаев, оговоренных/указанных в столбце 1

\*\* – МПК скорректирована по популяции NHANES, для препаратов входит в список ЖНВЛС

\*\*\* – 20-месячное исследование

\*\*\*\* – 4,2-летнее исследование

## Бисфосфонаты (БФ)

### Механизм действия

Бисфосфонаты (БФ) представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, 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 образуются 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 [81]. Нитроген-содержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфат-синтазой, что блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования гераннил-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 [82, 83].

### Безопасность лечения БФ

Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного 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 [95]. 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 золедроната\*\*, в 7% после второй инфузии и в 2% после третьего введения. Данные симптомы, как правило, исчезают спустя 3 дня после введения БФ [76]. 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. [96]. К редким осложнениям при длительном лечении БФ (более пяти лет) относятся низкотравматические атипичные переломы бедренной кости. Часто таким переломам предшествует боль в области бедра и



паха, которая может быть двусторонней. При подозрении на атипичный перелом бедра необходимо выполнить рентгенографическое исследование обеих бедренных костей, при необходимости МРТ [92]. В некоторых случаях при атипичном переломе бедренной кости требуется хирургическое вмешательство, но чаще придерживаются консервативной тактики. При возникновении таких переломов необходимо прекратить лечение БФ.

### **Противопоказания и ограничения**

- Гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин), нарушения минерального обмена (остеомалация, гипофосфатазия, гипофосфатемия и тд), беременность, лактация, дети и подростки до 18 лет;

для пероральных БФ:

- стриктуры или ахалазии пищевода и другие состояния, затрудняющие проходимость пищевода;
- неспособность больного находиться в вертикальном положении (сидеть или стоять) в течение 30 минут;
- с осторожностью следует применять при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

### **Режим назначения**

- Алендронат\*\* – 70мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю; алендронат\*\* + колекальциферол (алендронат\*\* 70 мг + 2800 МЕ колекальциферола; алендронат\*\* 70мг + 5600 МЕ колекальциферола) 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю;
- Ризедронат – 35мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю;

Алендронат\*\* и ризедронат должны быть приняты 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.

- Ибандронат – 150мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в месяц; 3мг (3мл) для внутривенного струйного введения 1 раз в 3 месяца;

Таблетированный ибандронат следует принимать 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. Ибандронат в форме 3 мг в 3 мл шприце вводится внутривенно в течение 15-30 секунд с частотой 1 раза в 3 месяца.

- Золедронат\*\* – 5мг для в/в капельного введения 1 раз в год.

Золедроновая кислота\*\*, 5 мг в 100 мл, вводится путем внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин с частотой 1 раз в один год или 1 раз в два года (для профилактики остеопороза).

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

Деносумаб\*\* – человеческое антитело к RANKL [98,99]. 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 других антирезорбтивных препаратов – 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 [100].

### **Безопасность применения деносумаба\*\***

По результатам трёхлетнего исследования с участием 7868 человек препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Статистически значимо чаще у больных, 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 [78]. 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 бедра редко ассоциированы с применением деносумаба\*\*.

Польза от лечения деносумабом\*\* значительно 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 (1-34ПТГ)) 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. [109,110]

### ***Режим назначения***

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

### ***Нежелательные явления***

Наиболее частые нежелательные явления (менее 10% испытуемых) были головокружение и судороги в ногах [119, 120]. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после инъекции, 11% - у пациентов получавших 20 мкг терипаратида\*\* [78]. 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 камнеобразования в почках [121].

### ***Противопоказания и ограничения***

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

### ***Стронция ранелат***

Стронций ранелат 2 г в саше для приема ежедневно в ходе клинических исследований демонстрировал умеренную противопереломную эффективность (Таблица 10). Снижение риска переломов бедра наблюдалось только в субпопуляции пациентов старше 74 лет с остеопорозом в шейке бедра. «Двойной», или слабый анаболический эффект на костную ткань при применении стронция ранелата [75] не подтвердился в дальнейших исследованиях [122]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция в кристаллической решетке гидроксиапатита было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [123, 124].

## Приложение Г2. Возможности лабораторных методов исследования для исключения вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета.

<b>ПЛАЗМА или СЫВОРОТКА</b>
<i>Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе</i>
Полный общеклинический анализ крови (анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – симптомы онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и др. патологии)
Биохимический анализ (кальций, креатинин, подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), фосфор, магний, щелочная фосфатаза, печеночные ферменты, глюкоза) – исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии
<i>ПО ПОКАЗАНИЯМ (при наличии клинической картины, по мнению врача)</i>
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)
<i>Проведение у отдельных групп пациентов (редко)</i>
- 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)
<b>МОЧА (при условии скорости клубочковой фильтрации выше 60мл/мин)</b>
<i>Проведение у отдельных групп пациентов (редко)</i>
- 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, фосфоренических форм остеопороза)
- Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм)
- Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли)

## Приложение Г3. ТАБЛИЦА 6. Метод оценки компрессионных деформаций тел позвонков [41, 46]

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 Г4. Переломы проксимального отдела бедра.

Группу переломов проксимального отдела бедра принято делить на 2 подгруппы: внутри- и внекапсульные переломы [138].

Внутрикапсульные переломы или медиальные переломы шейки бедра кодируются по классификации АО/ОТА(3) на 3 подгруппы по тяжести перелома и по прогнозу его лечения: 31B1, 31B2, 31B3 (Рисунок 3).



### **Рисунок 3. Внутрикапсульные переломы шейки бедренной кости**

Наиболее благоприятными в плане прогноза лечения являются переломы типа 31B1 (вколоченные переломы), наиболее тяжелыми- 31B3.



Внекапсульные (чрезвертельные) переломы также подразделяются на 3 подгруппы- 31A1, 31A2, 31A3 (Рисунок 4).

31A1

31A2

31A3

### **Рисунок 4. Внекапсульные переломы проксимального отдела бедренной кости**

Аналогично переломам шейки бедра, самым простым в плане лечения и прогноза считается перелом типа 31A1, самым тяжелым - тип 31A3.

Диагностика перелома проксимального отдела бедра не сложна. В анамнезе, как правило, имеется указание на падение пациента с высоты собственного роста. При объективном обследовании отмечается выраженный болевой синдром в области тазобедренного сустава, укорочение и наружная ротация нижней конечности и положительный симптом «прилипшей пятки»- невозможность оторвать от постели выпрямленную в коленном суставе ногу. Как правило, достаточно рентгенографии тазобедренного сустава в 2 проекциях. Однако в сомнительных случаях при неясной рентгенологической картине рекомендуется делать компьютерную томографию проксимального отдела бедренной кости. Это необходимо, если у больного сохраняются жалобы на боли в тазобедренном суставе, несмотря на “отсутствие” перелома на рентгенограммах [138].