# Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза

© Г.А. Мельниченко[1], Ж.Е. Белая[1], Л.Я. Рожинская[1], Н.В. Торопцова[2], Л.И. Алексеева[2], Е.В. Бирюкова[3], Т.А. Гребенникова[1], Л.К. Дзеранова[1], А.В. Древаль[4], Н.В. Загородний[5, 6], А.В. Ильин[1], И.В. Крюкова[4], О.М. Лесняк[7], Е.О. Мамедова[1], О.А. Никитинская[2], Е.А. Пигарова[1], С.С. Родионова[5], И.А. Скрипникова[8], Н.В. Тарбаева[1], Л.Я. Фарба[9], Т.Т. Цориев[1], Т.О. Чернова[1], С.В. Юренева[10], О.В. Якушевская[10], И.И. Дедов[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; [4]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; [5]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; [6]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; [7]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [8]ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; [9]ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; [10]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет (А1). Рекомендуется устанавливать диагноз и назначать терапию остеопороза лицам с низкотравматическим переломом крупных костей скелета, и/или с высокой индивидуальной вероятностью основных низкотравматических переломов (FRAX), и/или при выявленном снижении МПК до –2,5 SD по Т-критерию в шейке бедра и/или поясничных позвонках (А1). Пациентам с болевым синдромом в спине, снижением роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском контроле, принимающим глюкокортикоиды, больным с длительно некомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа или на инсулинотерапии, а также с диагностированными переломами другой локализации рекомендовано проведение стандартного рентгенологического исследования позвоночника (Th4—L5) в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел позвонков (В1).

Проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA) рекомендовано лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (В1). Результат трабекулярного костного индекса (ТКИ), полученный в ходе стандартной рентгеновской денситометрии, рекомендуется включать в алгоритм FRAX с целью повышения чувствительности метода (В1).

Лабораторные методы исследований рекомендуется проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороза, а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета (В1).

Для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у пациентов с остеопорозом в равной степени рекомендованы бисфосфонаты (БФ), или антитела к лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (деносумаб), или аналоги паратгормона (терипаратид) (А1). Деносумаб также рекомендован 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, получающих гормон-депривационную терапию (А1). Ввиду анаболического эффекта терипаратида рекомендуется его использовать в качестве первой линии терапии 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 (В1). Все препараты для лечения остеопороза рекомендуется назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D (А1).

*Ключевые слова: остеопороз, низкотравматический перелом, минимальная травма, тяжелый остеопороз.*

# Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis

© G.A. Mel`nichenko[1], Zh.E. Belaya[1], L.Ya. Rozhinskaya[1], N.V. Toroptsova[2], L.I. Alekseeva[2], E.V. Biryukova[3], T.A. Grebennikova[1], L.K. Dzeranova[1], A.V. Dreval'[4], N.V. Zagorodniy[5, 6], A.V. Il'in[1], I.V. Kryukova[4], O.M. Lesnyak[7], E.O. Mamedova[1], O.A. Nikitinskaya[2], E.A. Pigarova[1], S.S. Rodionova[5], I.A. Skripnikova[8], N.V. Tarbaeva[1], L.Ya. Farba[9], T.T. Tsoriev[1], T.O. Chernova[1], S.V. Yureneva[10], O.V. Yakushevskaya[10], I.I. Dedov[1]

[1]Endocrinology Research Center, Moscow, Russia; [2]Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova, Moscow, Russia; [3]Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia; [4]Moscows Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia; [5]Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russia; [6]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; [7]North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; [8]National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia; [9]Municipal Clinical Hospital No 13, Moscow, Russia; [10]Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

Screening using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) is recommended in all postmenopausal woman and men over 50 (A1) in order to identify individuals with high probability of fractures. It is recommended to diagnose osteoporosis and start treatment in patients with fragility fracture of large bones of the skeleton and/or high individual probability of major fragility fractures (FRAX) and/or detected decrease in bone mineral density (BMD) up to –2.5 T-score as assessed by DXA in the femoral neck and/or lumbar vertebrae (A1). Patients with back pain, lifetime height loss of 4 cm or height loss of 2 cm since a previous medical examination, those who receive glucocorticoids, patients with long lasting decompensated type 2 diabetes mellitus, or those receiving insulin


**Copyright** © 2017 by the MediaSphere
**Licensee:** CC BY-NC-ND
**doi:** 10.14341/probl2017636392-426
*Проблемы эндокринологии 2017;63(6):392-426*
*Problems of Endocrinology 2017;63(6):392-426*

therapy, as well as patients who were previously diagnosed with fragility fractures at the other sites are advised to underwent standard lateral X-ray imaging of the spine (Th4—L5) in order to verify the presence of compression vertebral fractures (B1).
Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is recommended for individuals whose 10-year probability of major osteoporotic fracture (FRAX) falls within the medium risk group (B1). It is recommended to include the trabecular bone score (TBS) the FRAX algorithm in order to improve the sensitivity of this method (B1).
Laboratory testing is recommended for the differential diagnosis with other causes of increased skeletal fragility in all patients with newly diagnosed osteoporosis and when previously prescribed antiosteoporostic treatment was ineffective (B1).
Bisphosphonates (BPs), antibodies to receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand (RANKL) (denosumab), or parathyroid hormone analogue (teriparatide) are equally recommended to prevent fragility fractures and increase BMD in patients with osteoporosis (A1). Denosumab is also recommended to prevent BMD loss and fractures in females receiving aromatase inhibitors therapy for breast cancer and males with prostate cancer receiving hormone-deprivation therapy and having no bone metastases (A1). Since teriparatide has the anabolic effect, it is recommended as the first line treatment in patients with severe osteoporosis having history of vertebral fractures, in the individuals with very high risk of fragility fractures, or in the cases when antiresorptive treatment was ineffective (B1). All medications for treatment of osteoporosis are recommended in combination with calcium and vitamin D supplements (A1).

*Keywords: osteoporosis, fragility fracture, minimal trauma, severe osteoporosis.*

## Термины и определения

**Остеопороз** — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1].

**Минимальная травма** — падение с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшая травма [2, 3].

**Низкотравматический (низкоэнергетический) или остеопоротический перелом** — перелом кости, произошедший при минимальной травме, в подавляющем большинстве случаев развившийся вследствие остеопороза. Некоторые эксперты предлагают использовать термин **патологический перелом**, т.е. 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».

**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 независимо от характера травмы не относятся к переломам вследствие остеопороза.

## 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 [4]. 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 зависят МПК, качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы. Однако дефицит эстрогенов не является единственной причиной потери МПК, как считали раньше. Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровней паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и т.д. В целом все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменение экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводит к снижению прочности кости, что может проявляться снижением костной массы, МПК и/или нарушением внутренней микроархитектоники и, как следствие, переломами при минимальной травме [5].

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

## Эпидемиология и социальное значение остеопороза

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 [6]. Остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [7]. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [5, 8].

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

Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедра, лучевой кости и 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 [7]. 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 человека) в 1992—1997 гг., составила 100,9 на 100 000 населения, при этом достоверно чаще эти переломы зафиксированы среди женщин (115,5/100 000) по сравнению с мужчинами (77,0/100 000; $p<0,0001$) [6]. Частота переломов была наиболее низкой у лиц обоего пола в возрасте 50—54 года и увеличивалась плавно до возраста 65 лет, а затем был отмечен ее экспоненциальный рост, особенно выраженный у женщин. За 5-летний период регистрации переломов отмечалось увеличение частоты переломов бедра как у женщин, так и мужчин [6]. Аналогичное исследование было проведено через 11 лет (2008—2009 гг.) в 4 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 1-го года после перелома бедра составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [9]. Особенно высока летальность в течение первых 6 мес 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 мес 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 видов переломов при падении с высоты собственного роста. По данным эпидемиологического исследования, в России частота его составляла 426 на 100 000 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 [6].

Усредненная стоимость 1 года лечения остеопороза, осложненного переломом, составляла 61 151 рубль, 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. руб., 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 2 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 г. 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.

## Кодирование по МКБ-10

**M80.0 — Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом:**

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+).

**M81.0 — Постменопаузальный остеопороз:**

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.

Для идентификации лекарственного средства используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

## Классификация

***Первичный остеопороз*** развивается как самостоятельное заболевание без выявления 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 [4, 5, 8, 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, т.е. имеется конкретная причина, приводящая к остеопорозу **(табл. 1)**. В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5% у женщин и 20% у мужчин [15].

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.

## Диагностика

### 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 ВОЗ и доступен в качестве бесплатного ресурса в Интернете (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.

**Рекомендация 1.** Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов **рекомендован** с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет (A1).

***Комментарии.*** Ввиду высокой распространенности остеопороза и низкотравматических переломов в старших возрастных группах [4, 5, 8], тяжелых инвалидизирующих последствий низкотравматических переломов, высоких затрат на лечение перелома и последующую реабилитацию [7, 9—12] оправданно 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 [1, 16], что определяет высокую сте-

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

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

| Фактор образа жизни |
|---|
| Избыток витамина А |
| Выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела |
| **Нарушения питания** |
| Низкое потребление кальция |
| Дефицит витамина D |
| Переизбыток соли в рационе |
| **Генетические заболевания** |
| Муковисцидоз |
| Синдром Элерса—Данло |
| Болезнь Гоше |
| Болезни накопления гликогена |
| Гемохроматоз |
| Гомоцистинурия |
| Гипофосфатазия* |
| Синдром Марфана |
| Болезнь «стальных волос» (болезнь Менкеса) — нарушение транспорта меди |
| Несовершенный остеогенез* |
| Семейная дизавтономия (синдром Рейли—Дея) |
| Порфирия |
| **Гипогонадные состояния** |
| Нечувствительность к андрогенам |
| Нервная анорексия |
| Аменорея атлетов |
| Гиперпролактинемия |
| Пангипопитуитаризм |
| Преждевременная менопауза (<40 лет) |
| Синдромы Тернера и Клайнфельтера |
| **Эндокринные нарушения** |
| Акромегалия |
| Эндогенный гиперкортицизм |
| Сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типа |
| Гиперпаратиреоз* |
| Тиреотоксикоз |
| **Желудочно-кишечные нарушения** |
| Целиакия |
| Желудочный шунт |
| Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте |
| Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) |
| Мальабсорбция |
| Панкреатит |
| Первичный билиарный цирроз |
| **Гематологические нарушения** |
| Гемофилия |
| Лейкемия и лимфомы |
| Моноклональные гаммапатии |
| Множественная миелома* |
| Серповидноклеточная анемия |
| Системный мастоцитоз |
| Талассемия |
| **Ревматологические и аутоиммунные заболевания** |
| Анкилозирующий спондилит |
| Ревматоидный артрит |
| Системная красная волчанка |
| **Неврологические и костно-мышечные факторы риска** |
| Эпилепсия |

*Окончание табл. 1 на след. стр.*

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

| Фактор образа жизни |
|---|
| Мышечная дистрофия |
| Болезнь Паркинсона |
| Повреждение спинного мозга |
| Инсульт |
| **Другие состояния и заболевания** |
| СПИД/ВИЧ-инфекция |
| Хроническая обструктивная болезнь легких |
| Амилоидоз |
| Хронический метаболический ацидоз |
| Застойная сердечная недостаточность |
| Иммобилизация |
| Алкоголизм |
| Терминальная почечная недостаточность |
| Гиперкальциурия |
| Идиопатический сколиоз |
| Посттрансплантационная костная болезнь |
| Саркоидоз |
| **Лекарственные средства** |
| Алюминий (в составе антацидов) |
| Антикоагулянты (гепарин) |
| Антиконвульсанты |
| Ингибиторы ароматазы |
| Барбитураты |
| Противоопухолевые препараты |
| Депо-медроксипрогестерон (пременопаузальная контрацепция) |
| Глюкокортикоиды (⩾5 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы в течение ⩾3 мес) |
| 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) |

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

пень доказательности применения алгоритма. Наблюдение составило 250 тыс. пациентов-лет среди 60 тыс. 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 [1, 8, 16]. Ключевые факторы риска низкотравматических переломов, доказавшие свой независимый вклад, сведены в **табл. 2**.

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 [1].

**Рекомендация 2.** При наличии низкотравматических переломов крупных костей скелета (бедра, тел(а) позвонков(-а), множественных переломов) **рекомендовано** устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов денситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета) (А1).

***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

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

*Таблица 2*. **Факторы риска, включенные в модель расчета вероятности переломов ВОЗ (FRAX) [8]**

| Клинический фактор риска, включенный в инструмент FRAX | |
|---|---|
| Возраст | Ревматоидный артрит |
| Пол | Вторичные причины остеопороза: СД 1-го типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченный тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (<40 лет), хроническое недоедание или 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$^2$) | Прием алкоголя (3 порции/сут или более) |
| Пероральный прием глюкокортикоидов ⩾5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 мес (вне зависимости от давности) | |

*Примечание*: Из Технического доклада ВОЗ [1].

снижения прочности кости и значимым предиктором новых переломов тел позвонков и других костей скелета [8, 9], поэтому наличия перелома при минимальной травме достаточно для установления диагноза остеопороза и назначения лечения [1, 5, 8]. Однако необходимым условием установки диагноза «остеопороз» является исключение других метаболических заболеваний скелета [5].

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, рядом клинических проявлений, представленных на **рис. 1**.

***Рис.* 1. Клинические проявления множественных компрессионных деформаций тел позвонков.**

### Физикальное обследование пациента

**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 всю 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 **см. рис. 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 **(см. табл. 1)**, которые достаточно специфичны для каждой патологии.

### Инструментальная диагностика остеопороза

**Рекомендация 3.** 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 дли-

тельно некомпенсированным СД2 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 (B1).

***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 низкотравматический перелом тела позвонка, перенесут второй перелом уже в течение следующего года [17, 18]. Поэтому необходимо активное выявление компрессионных переломов тел позвонков с направлением на исследование пациентов, у которых вероятность наличия перелома высока. Применение глюкокортикоидов и СД2 являются наиболее значимыми факторами риска развития компрессионных переломов тел позвонков [15, 19—21], 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 изменении осанки [21, 22]. 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.

### 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) [23]. Для выполнения рентгенографии применяется стандартное рентгенологическое оборудование. Получение боковых рентгенограмм грудного (Th4—Th12) и поясничного (L1—L4) отделов позвоночника требует соблюдения ряда правил [24, 25]:

— 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;

— желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

### Методы оценки переломов тел позвонков

Компрессионный перелом тела позвонка — это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка [22].

Классификация переломов 0, 1, 2 и 3 степени схематически показаны в **табл. 3**.

**Рекомендация 3.1.** 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 (B1).

***Комментарии.*** В заключении рентгенолога могут быть 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 съемки и качества проявления рентгенограмм [4]. При отсутствии характерных компрессионных деформаций тел позвонков (компрессионных переломов) установление диагноза остеопороза на основании данных рентгенографии неправомочно [4].

Мультиспиральная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и сцинтиграфия скелета могут рассматриваться в качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики [26—29].

### FRAX как инструмент выбора пациентов, нуждающихся в терапии остеопороза

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 (т.е. переломы, которые сопровождаются болью), переломы бедра, плеча и лучевой кости [1, 8, 15].

**Рекомендация 4.** Рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение пациентам с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных низкотравматических переломов (результат оценки FRAX соответствует Российскому порогу вмешательства **(рис. 2)** независимо от показателя денситометрии (C2).

***Комментарии.*** При расчете индивидуальной 10-летней вероятности перелома алгоритм FRAX учитывает вероятность летального исхода от других причин [1]. Вероятность низкотравматического пе-

 **DOI:** http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

***Таблица 3.*** **Метод оценки компрессионных деформаций тел позвонков [22, 24]**

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

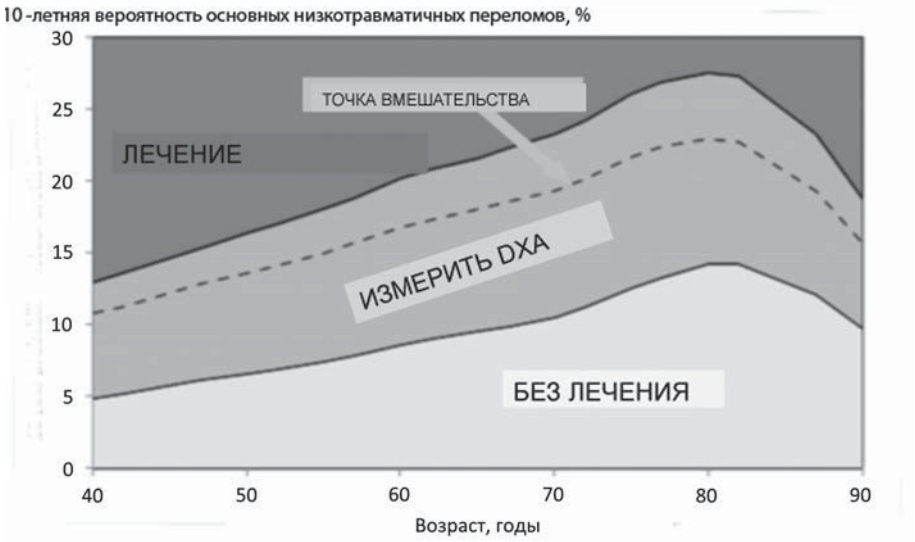


***Рис. 2.*** **Точка вмешательства FRAX, предложенная для Российской популяции по данным исследований в Ярославле и Первоуральске (ИМТ 24 кг/м²), без данных по МПК.**

релома и смертность заметно различаются в разных регионах мира [30], поэтому алгоритм FRAX откалиброван для тех стран, где эпидемиология низкотравматических переломов бедра и уровень смертности известны [31].

Порог терапевтического вмешательства, т.е. та индивидуальная вероятность перелома, при которой оправданно начинать лечение, остается предметом дискуссий и разночтений во многих странах. Этот вопрос зависит в том числе от материальных возможностей страны и доли валового внутреннего продукта, которые расходуются 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 [5].

До появления FRAX многие клинические рекомендации в Европе, Северной Америке, а также в других странах рекомендовали начинать лечение при отсутствии информации о МПК у пациентов с низкотравматическим переломом, особенно если это перелом тела позвонка или перелом бедра [8, 16, 32]. По этой причине порог вмешательства у женщин без перелома может быть установлен эквивалентным вероятности перелома у женщин с предшествующим низкотравматическим переломом [31—34]. Такой же порог вмешательства рекомендуется для мужчин, так как клиническая и экономическая эффективность вмешательства у мужчин аналогична таковой у женщин при эквивалентном риске перелома [1, 8].

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) [8]. Средняя вероятность основных низкотравматических переломов была взвешена по размеру популяции в каждом возрастном интервале в каждой стране. Вероятность переломов увеличивается с возрастом, что было принято в качестве порогового значения вмешательства [8]. Выбор порога вмешательства также зависит от доступности денситометрии. Для тех стран, где количество денситометров меньше, чем 1 на 1 000 000 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 в категорию с вероятностью перелома 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 порогами 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 **табл. 4**.

Точка вмешательства для Российской популяции была предложена Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник Ярославля и Первоуральска [14, 35], и затем доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства **(см. рис. 2)**.

При сопоставлении возраста пациента (по оси X) и индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, полученных при введении индивидуальных данных пациента в алгоритм FRAX (по оси Y) в зоне пересечения врач получает информацию о том, что пациент не нуждается в лечении (зеленая зона), пациента необходимо направить на денситометрию (оранжевая зона) или рекомендовать лечение (точка вмешательства и выше, красная зона).

Вместе с тем, по данным независимого Российского когортного исследования [36], чувствительность Российской точки вмешательства (FRAX) не превышает 30%. Кроме того, при введении в алгоритм Т-критерия МПК в шейке бедра не рекомендуется, согласно Российской точке вмешательства, лечение остеопороза пациентам без других факторов риска всех возрастных категорий с Т-критерием −2,5 SD в шейке бедра, в том числе при перерасчете FRAX после получения данных денситометрии. Таким образом, выбранная точка вмешательства FRAX для российской популяции значительно уступает в чувствительности рентгеновской денситометрии.

Необходимо отметить, что как эпидемиологические исследования, положенные в основу разработки FRAX, так и данные проспективной когорты, на которой оценивалась Российская точка вмешательства, не обладают достаточной статистической мощностью, соответствующей таковой в Великобритании или в Европейском союзе с эпидемиологическими исследованиями на уровне страны [8]. В связи с этим 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

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

***Таблица 4.*** **Точка вмешательства FRAX по 10-летней вероятности (в %) основных остеопоротических переломов, эквивалентной вероятности переломов у женщин с низкотравматическим переломом в анамнезе без других факторов риска (ИМТ = 24 кг/м²), без данных по МПК [8]**

| Возраст, годы | 10-летняя вероятность переломов, % | | |
|---|---|---|---|
| | точка терапевтического вмешательства[1] | низкая вероятность переломов[2] | высокая вероятность переломов[3] |
| 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 |

*Примечание*. [1]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). [2]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. [3]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.

остеопороз по критериям ВОЗ (Т-критерий ⩽–2,5 SD), должно быть рекомендовано лечение остеопороза без переоценки FRAX.

### Ограничения FRAX

FRAX не разработан для использования у молодых людей (до 40 лет) 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 года назад и более, могут считаться нелеченными [37]. FRAX может быть рассчитан с включением МПК (Т-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, требующие клинического суждения врача. Так, при наличии у пациента множественных переломов риск последующих переломов будет занижен инструментом FRAX. Таким пациентам лечение остеопороза назначается независимо от показателя FRAX. FRAX не учитывает дозу глюкокортикоидов, количество сигарет и количество алкоголя. Перерасчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов в зависимости от дозы глюкокортикоидов сведен в **табл. 5** [8].

FRAX не включает некоторые вторичные причины остеопороза, например, СД2, а также риск падений.

### Измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA)

**Рекомендация 5.** Проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA) **рекомендовано** лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов **(см. рис. 2, оранжевая зона, «измерить DXA»)**, т.е. когда назначение терапии остеопороза сомнительно; для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у лиц без терапии с интервалом не менее 12 мес от первого исследования (B1).

***Комментарии.*** 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 [38]. 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 сети Интернет. Рентгеновскую денситоме-

*Таблица 5.* **Средний перерасчет 10-летней вероятности перелома бедра и основных остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин в зависимости от дозы глюкокортикоидов [8]**

| Доза | Доза в перерасчете на преднизолон, мг/день | Средний коэффициент перерасчета вероятности основных низкотравматических 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%) |

трию рекомендуется проводить лицам со средней индивидуальной вероятностью перелома (оранжевая/средняя зона FRAX) **(см. рис. 2)**, т.е. когда назначение лечения сомнительно.

Согласно всем проведенным исследованиям, рентгеновская денситометрия является наиболее точным методом мониторинга терапии, доказавшим связь изменений на фоне терапии при применении зарегистрированных препаратов для лечения остеопороза со снижением риска переломов, поэтому этот метод используется для динамического контроля, но не чаще 1 раза в 12 мес [38].

**Рекомендация 5.1.** Рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать терапию при снижении МПК, измеренной двухэнергетической рентгеновской денситометрией (DXA), 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) у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет (A1).

***Комментарии.*** Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются [39]:

— костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC) – показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см);

— МПК (bone mineral density, BMD) — оценивается количество минерализованной костной ткани на единицу сканируемой площади (г/см$^2$). 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 [39];

— *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 г., не пересмотрена до настоящего времени [40], последние изменения и дополнения были внесены в 2013 г. [40] **(табл. 6)**;

— *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 скорректированный по этническому и расовому признаку *Z*-критерий, при значениях которого –2,0 SD и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше –2,0 SD «в пределах ожидаемых по возрасту значений» [41, 42];

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

**Рекомендация 5.2.** Результат трабекулярного костного индекса (ТКИ), или trabecular bone score (TBS), полученный в ходе стандартной рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника **рекомендуется** использовать для одномомент-

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

*Таблица 6.* **Диагностика остеопороза на основании снижения МПК, согласно критериям ВОЗ [1], для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет**

| Определение остеопороза на основании МПК (ВОЗ) | | |
|---|---|---|
| Классификация | МПК | Т-критерий (SD) |
| 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 молодыми представителями здоровой популяции | Т-критерий от –1,0 до –2,5 |
| Остеопороз | На 2,5 SD или ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции | Т-критерий –2,5 и ниже |
| Тяжелый остеопороз | На 2,5 SD или ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции | Т-критерий –2,5 и ниже с наличием одного или более переломов |

*Примечание.* МПК — минеральная плотность кости.

ного включения в алгоритм FRAX с целью повышения чувствительности метода (B1).

***Комментарии.*** По результатам метаанализа, ТКИ показал независимый вклад в предсказание риска переломов, и на сегодняшний день этот показатель введен в алгоритм FRAX для повышения чувствительности метода [43]. ТКИ — тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника, другими словами — непрямой показатель трабекулярной микроархитектоники [44]. Отдельной точки вмешательства, в отличие от DXA, для ТКИ 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 ⩽1,2), частично деградированная микроархитектоника (ТКИ >1,2, но <1,35) и нормальная микроархитектоника (ТКИ ⩾1,35) [44, 45]. Однако данная классификация используется в исследовательских целях и пока не может служить основанием для начала лечения.

**Рекомендация 5.3.** Практическим специалистам **не рекомендуется** устанавливать диагноз остеопороза на основании данных ультразвуковой денситометрии, измерения МПК не в участках аксиального скелета (например, МПК пяточной кости, лучевой кости и т.д.), а также использовать нестандартные, не одобренные производителем денситометров способы укладки пациентов (например, денситометрия лежа на боку) и другие локализации исследования МПК, измеренной при стандартной рентгеновской денситометрии (например, треугольник Варда) (B1).

***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 [45].

Все расчеты и градации риска переломов построены на относительных показателях: стандартных отклонениях от референсной базы данных молодых здоровых женщин (пика костной массы). Референсные данные МПК были получены для определенных зон скелета с применением установленной укладки [37—43]. Эти нормы не являются референсными для других зон скелета и других укладок.

### Лабораторная диагностика

**Рекомендация 6.** Лабораторные методы исследований (клинический и биохимический анализы крови как обязательные и другие исследования по показаниям) **(табл. 7) рекомендуется** проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороза, а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета (B1).

***Комментарии.*** Результаты лабораторных исследований при первичном остеопорозе (клинический и биохимический анализ крови) не имеют специфических изменений. Выявление анемии, повышенного СОЭ, нарушений фосфорнокальциевого обмена позволяет заподозрить другие заболевания, приводящие к снижению прочности скелета или причину вторичного остеопороза. 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 [5].

Общие и более специфические лабораторные методы для дифференциальной диагностики остеопороза и других метаболических заболеваний скелета сведены в **табл. 7** [4, 5, 8, 15].

*Таблица 7.* **Возможности лабораторных методов исследования для исключения вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета**

| **Плазма** или **Сыворотка** |
|---|
| **Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе** |
| Полный общеклинический анализ крови (анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — признаки онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и другой 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 |
| **По показаниям (при наличии клинической картины, по мнению врача)** |
| Тиреотропный гормон (ТТГ) ± свободный Т4 (патология щитовидной железы) |
| 25(OH)-витамин D (диагностика нарушений минерализации скелета) |
| Паратиреоидный гормон (ПТГ) (диагностика гипер- и гипопаратиреоза) |
| Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма) |
| **Проведение у отдельных групп пациентов (редко)** |
| Электрофорез белков в сыворотке крови (SPEP), иммунофиксация белков сыворотки крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (диагностика злокачественных моноклональных гаммапатий: множественная миелома и др.) |
| Антитела к тканевой трансглютаминазе (IgA и IgG) (диагностика глютеновой энтеропатии) |
| Железо и ферритин (нарушения всасывания, анемии) |
| Гомоцистеин (наследственный синдром гомоцистинурии) |
| Пролактин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин) |
| Триптаза (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе) |
| **МОЧА** (при условии скорости клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин) |
| **Проведение у отдельных групп пациентов (редко)** |
| Электрофорез белков (UPEP) (диагностика множественной миеломы и др. моноклональных гаммапатий) |
| Определение кальция, фосфора в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфопенических форм остеомаляции) |
| Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм) |
| Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли) |

В **табл. 7** приведены лишь общие начальные тесты, которые позволяют заподозрить заболевание. Как правило, обязательным является проведение клинического и биохимического анализа крови. Дальнейшие тесты проводятся на основании результатов полученных исследований или на усмотрение врача в зависимости от клинической картины. Например, выявление синдрома гиперкальциемии предполагает 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.

### Биохимические маркеры костного обмена

Костное ремоделирование происходит в течение всей жизни человека с целью адаптации костной ткани к нагрузкам, репарации повреждений, а также для поддержания минерального гомеостаза. Основные биохимические маркеры костного ремоделирования, которые наиболее оправданно определять в клинической практике, сведены в **табл. 8**.

**Рекомендация 7.** Маркеры костного ремоделирования (резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии) **рекомендовано** определять исходно и через 3 мес от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Достаточно оценивать один маркер, но одним и тем же лабораторным набором (B1).

***Комментарии.*** До 50% случаев неэффективности терапии обусловлено недостаточной приверженностью пациентов к лечению, что включает не только отказ от приема препарата, но и несоблюдение 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 [46—51]. Также повышение P1NP в ответ на терапию терипаратидом является предиктором прироста МПК [52].

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

*Таблица 8*. **Биохимические маркеры костного ремоделирования**

| Маркер костеобразования | Маркер костной резорбции |
|---|---|
| Костно-специфическая щелочная фосфатаза<br>Остеокальцин<br>*N-концевой проколлаген 1-го типа (P1NP) | Пиридинолин и дезоксипиридинолин<br>*C- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа (CTX, NTX) |

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

Исследование маркеров в ходе терапии позволяет отследить приверженность к лечению. Метаанализ 171 063 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 [53]. Оправданно исследовать уровень маркеров костного ремоделирования исходно и затем через 3 мес терапии, ожидая как минимум 30% изменение [54]. 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 то же время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя [55]. Необходимо отметить, что маркеры костного ремоделирования, в том числе костеобразования, повышаются после перелома и их повышение может сохраняться до 6 мес, при этом может не наблюдаться их дальнейшего повышения при терапии анаболическим агентом.

**Рекомендация 7.1.** Уровень маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референсного интервала **рекомендуется** оценивать как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией (C2).

***Комментарии.*** Повышение маркеров костной резорбции в постменопаузе может варьировать в пределах 150%, а маркеров костеобразования — 100%. Имеются убедительные доказательства, что высокие показатели маркеров костного ремоделирования предсказывают более быструю потерю костной ткани [56—60], 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 референсного интервала экономически эффективно [61]. 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 [62—64], 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.

**Рекомендация 7.2. Не рекомендуется** использовать маркеры костного ремоделирования для прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента, а также выбора типа терапии (антирезорбтивной или анаболической) (C2).

***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 [56—60]. По результатам исследований [65] не было выявлено зависимости между уровнем маркеров костного ремоделирования исходно и степенью эффективности алендроната для предупреждения переломов или прибавки МПК. Близкий результат был получен в исследовании ризедроната [66]. 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.

**Рекомендация 7.3.** Практическим специалистам **не рекомендуется** устанавливать первичный диагноз остеопороза на основании любых лабораторных исследований (B1).

***Комментарии.*** Первичный остеопороз диагностируется только на основании низкотравматического перелома, снижения МПК или совокупности факторов риска (FRAX) [1 5, 8]. На основании лабораторных исследований исключаются другие метаболические заболевания скелета, приводящие к симптомокомплексу повышенной хрупкости скелета и потери МПК, т.е. 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.

## Лечение

### Консервативное лечение остеопороза

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласты, и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [9]. Ввиду сопряженности костного обмена, как правило, при уменьшении костного разрушения снижается и костеобразование, а при усилении 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 **табл. 9**.

### Бисфосфонаты

*Механизм действия*

Бисфосфонаты (БФ) представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменен на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь P—C—P не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизмененной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [79]. Нитрогенсодержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфатсинтазой, 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 [80, 81].

**Рекомендация 8.** БФ **рекомендованы** для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат), остеопорозом у мужчин (алендронат, ризедронат, золедронат), глюкокортикоидным остеопорозом (ГКО) (алендронат, ризедронат, золедронат) (А1).

***Комментарии.*** Детальные результаты регистрационных исследований сведены в **табл. 9**. В целом алендронат снижает частоту переломов тел позвонков и бедра в течение 3 лет лечения у пациентов с предшествующим переломом позвонков или у пациентов с остеопорозом (Т-критерий $\leqslant -2{,}5$) в области бедренной кости [67, 75]. Алендронат также повышает МПК при остеопорозе у мужчин и при ГКО у женщин и мужчин [82, 83]. Похожие результаты и спектр показаний у ризедроната [84]. Ибандронат снижает частоту развития переломов тел позвонков в течение 3 лет, но не влияет на снижение риска внепозвоночных переломов при первичном анализе данных исследования BONE [76]. Ибандроновая кислота в дозе 150 мг 1 раз в месяц исследовалась при ГКО ($n$=140; $T$-критерий $>-2{,}0$) [85] и у мужчин ($n$=132; $T$-критерий $\leqslant -2{,}0$ в шейке бедра) [86] и была эффективна для повышения МПК и снижения маркеров костного ремоделирования. Однако официально эти показания не зарегистрированы, и назначение ибандроната при ГКО и остеопорозе у мужчин не прописано в инструкции. Эффективность ибандроната для предупреждения внепозвоночных переломов была доказана математически по данным метаанализов [87, 88].

Золедроновая кислота снижает частоту переломов тел позвонков (со значительным снижением риска уже за первый год лечения), переломов бедра и внепозвоночных переломов в течение 3 лет у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка или снижением МПК в области бедра, соответствующим остеопорозу [74]. Препарат продемонстрировал противопереломную эффективность для лечения остеопороза у мужчин [89], а также для повышения МПК при ГКО [90]. Пациенты после перелома бедра, получавшие инфузии золедроновой кислоты в течение 3 лет, продемонстрировали лучшую выживаемость и снижение риска новых переломов по сравнению с теми, кто получал плацебо [91].

Кроме того, золедроновая кислота может быть использована для профилактики остеопороза (по-

DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl201763 6392-426

*Таблица 9.* **Эффективность лекарственных препаратов, используемых при постменопаузальном остеопорозе совместно с кальцием и витамином D, для предупреждения низкотравматических переломов (относительный риск [ОР] и 95% доверительный интервал [ДИ]) на основании рандомизированных контролируемых исследований**

| Препарат | Исследование | Показания | Средний возраст (лет) | Число включенных пациентов в условиях рандомизации | Частота переломов (% через 3 года)* | | ОР (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | плацебо | лекарство | |
| **Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях высокого риска (с переломами в анамнезе)** | | | | | | | |
| Алендронат**, 5—10 мг | [67] | Переломы тел позвонков, МПК ⩽0,68 г/м² | 71 | 2027 | 15,0 | 8,0 | 0,53 (0,41—0,68) −47% |
| Ризедронат, 5 мг | [68] | Переломы тел 2 позвонков или перелом одного позвонка с Т-критерием ⩽−2,0 | 69 | 2458 | 16,3 | 11,3 | 0,59 (0,43—0,82) −41% |
| Ризедронат, 5 мг | [69] | Переломы тел 2 позвонков и более без указания МПК | 71 | 1226 | 29,0 | 18,0 | 0,51 (0,36–0,73) −49% |
| Ралоксифен, 60 мг | [70] | Переломы тел позвонков без указания МПК | 66 | 7705 | 21,2 | 14,7 | 0,70 (0,60—0,90) −30% |
| Терипаратид**, 20 мкг*** | [71] | Переломы тел позвонков и Т-критерий в L1—L4 или Neck ⩽−1,0, если меньше 2 умеренных переломов | 69 | 1637 | 14,0 | 5,0 | 0,35 (0,22–0,55) −65% |
| Ибандронат, 2,5 мг | [72] | Переломы тел позвонков и Т-критерий от −2,0 до −5,0 | 69 | 2946 | 9,6 | 4,7 | 0,38 (0,25—0,59) −62% |
| Ибандронат, 20 мг | [50] | Переломы тел позвонков и Т-критерий от −2,0 до −5,0 | 70 | 708 | 9,6 | 4,9 | 0,50 (0,34—0,74) −50% |
| Стронция ранелат, 2 г | [73] | Переломы тел позвонков, МПК в L1—L4 ⩽0,840 г/м² | 69 | 1649 | 32,8 | 20,9 | 0,59 (0,48—0,73) −41% |
| Золедроновая кислота**, 5 мг | [74] | Т-критерий в Neck ⩽−2,5±переломы тел позвонков или Т-критерий ⩽−1,5 и не менее 2 средних или один легкий перелом тел позвонков | 73 | 7765 | 10,9 | 3,3 | 0,30 (0,24—0,38) −70% |
| **Снижение риска переломов тел позвонков в популяциях среднего или низкого риска (без переломов в анамнезе)** | | | | | | | |
| Алендронат**, 5—10 мг | [75] | Т-критерий в Neck ⩽−2,0 | 68 | 4432 | 3,8 | 2,1 | 0,56 (0,39—0,80) −44% |
| Алендронат**, 5—10 мг | [75] | Подгруппа женщин, Т-критерий ⩽−2,5 | Данные отсутствуют (недоступны) | 1631 | 4,0 | 2,0 | 0,50 (0,31—0,82) −50% |
| Ралоксифен, 60 мг | [70] | Т-критерий в L1—L4 или Neck ⩽−2,5±переломы позвонков | | 7705 | 4,5 | 2,3 | 0,50 (0,40—0,80) −50% |
| Деносумаб**, 60 мг | [76] | Т-критерий в L1—L4 или Total Hip от −2,5 до −4,0; 60—90 лет | 72 | 7868 | 7,2 | 2,3 | 0,32 (0,26—0,41) −68% |
| Снижение риска переломов бедра | | | | | | | |
| Алендронат**, 5—10 мг | [75] | Переломы позвонков с МПК ⩽0,68 г/м² | 71 | 2027 | 2,2 | 1,1 | 0,49 (0,23—0,99) −51% |
| Алендронат**, 5—10 мг**** | [75] | Т-критерий в Neck ⩽−2** | 68 | 4432 | 0,8 | 0,7 | 0,79 (0,43—1,44) недостоверно |
| Алендронат**, 5—10 мг**** | [75] | Т-критерий в Neck ⩽−2,5** (анализ в подгруппе) | Данные отсутствуют (недоступны) | 1631 | 1,6 | 0,7 | 0,44 (0,18—1,97) недостоверно |

*Окончание табл. 9 на след. стр.*

***Таблица 9.*** **Эффективность лекарственных препаратов, используемых при постменопаузальном остеопорозе совместно с кальцием и витамином D, для предупреждения низкотравматических переломов (относительный риск [ОР] и 95% доверительный интервал [ДИ]) на основании рандомизированных контролируемых исследований** *(окончание)*

| Препарат | Исследование | Показания | Средний возраст (лет) | Число включенных пациентов в условиях рандомизации | Частота переломов (% через 3 года)* | | ОР (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | плацебо | лекарство | |
| Ризедронат, 2,5 и 5 мг | [77] | Т-критерий ≤–3,0** или ≤–2,0** и ≥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 | [70] | Т-критерий в Total Hip или Neck ≤–2,5 ± переломы позвонков | 66 | 7705 | 0,7 | 0,8 | 1,10 (0,60—1,90) недостоверно |
| Стронция ранелат, 2 г | [78] | Остеопороз (Т-критерий <–2,5) с или без предшествующих переломов | | 4932 | 3,4 | 2,9 | 0,85 (0,61—1,19) недостоверно |
| Стронция ранелат, 2 г | [78] | Возраст ≥74 лет с Т-критерием ≤–2,4** (анализ в подгруппе) | 80 | 1977 | 6,4 | 4,3 | 0,64 (0,412—0,997) –36% |
| Золедроновая кислота**, 5 мг | [74] | Т-критерий в Neck ≤–2,5 или менее ± переломы позвонков или Т-критерий ≤–1,5 и не менее 2 легких или 1 умеренный перелом позвонков | 73 | 7765 | 2,5 | 1,4 | 0,59 (0,42—0,83) –41% |
| Деносумаб**, 60 мг | [76] | Т-критерий в L1—L4 или Total Hip от –2,5 до –4,0; 60—90 лет | 72 | 7868 | 1,2 | 0,7 | 0,60 (0,37—0,97) –40% |

*Примечание.* L1—L4 — поясничный отдел позвоночника, Neck — шейка бедра, Total Hip – проксимальный отдел бедра.
* – кроме случаев, оговоренных/указанных в столбце 1; ** — МПК скорректирована по популяции NHANES, для препаратов входит в список ЖНВЛП; *** — 20-месячное исследование; **** — 4,2-летнее исследование

вышение МПК) у женщин с остеопенией в режиме 1 инфузии 5 мг на 2 года терапии [92].

*Безопасность лечения бисфосфонатами*

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 неизмененном 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 [93]. Для внутривенных БФ характерна гриппоподобная реакция (возможно развитие реакции и при приеме таблетированных форм 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 [74]. 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 5 лет [94]. К редким осложнениям при длительном лечении БФ (более 5 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 [90]. В некоторых случаях при атипичном переломе бедренной кости требуется хирургическое вмешательство, но чаще придерживаются консервативной тактики. При возникновении таких переломов необходимо прекратить лечение БФ, оптимально перевести пациента на анаболическую терапию, в частности, на лечение терипаратидом.

*Противопоказания и ограничения*

— Гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин), нарушения минерального обмена (остеомаляция, гипофосфатазия, гипофосфатемия и т.д.), беременность, лактация, дети и подростки до 18 лет.

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

*Противопоказания для приема пероральных БФ:*

— стриктуры или ахалазии пищевода и другие состояния, затрудняющие проходимость пищевода;

— неспособность больного находиться в вертикальном положении (сидеть или стоять) в течение 30 мин;

— 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 — 70 мг (1 таблетка для приема внутрь) 1 раз в неделю; алендронат + колекальциферол (алендронат 70 мг + 2800 МЕ колекальциферола; алендронат 70 мг + 5600 МЕ колекальциферола) 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю;

— Ризедронат — 35 мг (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 воды. После приема таблетки важно сохранять вертикальное положение тела в течение 30—40 мин для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, нельзя принимать пищу или жидкость, кроме воды.

— Ибандронат — 150 мг (1 таблетка для приема внутрь) 1 раз в месяц; 3 мг (3 мл) для внутривенного струйного введения 1 раз в 3 мес; 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 с с частотой 1 раза в 3 мес.

— Золедронат — 5 мг 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 год или 1 раз в 2 года (для профилактики остеопороза).

**Моноклональное антитело к лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) — деносумаб**

Деносумаб — человеческое антитело к RANKL [95, 96]. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта, действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором-активатором 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 [97].

**Рекомендация 9.** Деносумаб 60 мг 1 раз в 6 мес **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, получающих гормондепривационную терапию (А1).

***Комментарии.*** Эффективность деносумаба, по данным РКИ, суммирована в **табл. 9** (снижение риска переломов тел позвонков на 68%, бедра на 40% и внепозвоночных переломов на 20% по сравнению с плацебо) [76]. В ходе исследования был обнаружен дополнительный полезный эффект препарата в отношении 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 по сравнению с 11 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) [98]. Деносумаб был эффективен для предупреждения переломов у мужчин, получающих андрогендепривационную терапию по поводу рака предстательной железы в течение 36 мес без метастатического поражения костей скелета (ОР 0,38; 95% ДИ 0,19—0,78) [99]. Кроме того, деносумаб позволял предупредить новые переломы тел позвонков у женщин, получающих терапию по поводу гормонально-зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета [100].

**Рекомендация 9.1.** 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 (В2).

***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 белко-

вой молекулы, не зависит от функции почек [95—97]. Деносумаб был более эффективен для прироста МПК при прямом сравнении со всеми БФ [101—103] и эффективно повышал МПК, будучи назначен как после приема БФ [104], так и после лечения терипаратидом [105].

*Безопасность применения деносумаба*

По результатам 3-летнего исследования с участием 7868 человек препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Статистически значимо чаще у больных, получавших деносумаб, наблюдалась экзема (118 (3%) человек по сравнению с 65 (1,7%) — в группе плацебо), метеоризм (84 (2,2%) по сравнению с 53 (1,4%) — при плацебо), воспаление подкожной жировой клетчатки (в том числе рожистое воспаление) (12 (0,3%) человек по сравнению с 1 (0,1%) — в группе плацебо) [76]. Деносумаб может способствовать развитию гипокальциемии, 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 значимо превосходит риски редких нежелательных эффектов.

*Противопоказания и ограничения терапии деносумабом*

— Гипокальциемия, повышенная чувствительность к препарату, беременность или кормление грудью.

*Режим назначения деносумаба*

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

**Терипаратид**

Терипаратид (генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона (1—34 ПТГ)) относится к препаратам анаболической терапии остеопороза. Под анаболическим эффектом в данном случае понимается преимущественное действие на остеобласты, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, замедление 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 активация моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий [106, 107].

**Рекомендация 10.** 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 (A1).

***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 **(см. табл. 9)** [107—109], у мужчин со снижением МПК [110], в том числе вследствие гипогонадизма, и у пациентов с ГКО [111]. Увеличение МПК и изменения костного обмена у мужчин (437 пациентов 30—85 лет, средний Т-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 [110]. Наиболее серьезное исследование эффективности терипаратида для лечения ГКО было проведено с участием 428 женщин и мужчин в возрасте от 22 до 89 лет [111]. Пациенты были разделены на две рандомизированные группы: принимавших терипаратид в дозе 20 мкг ($n$=214) и получавших алендронат 70 мг ($n$=214). Лечение терипаратидом в течение 18 мес оказалось более эффективным для предупреждения переломов тел позвонков по сравнению с алендронатом (0,6% новых переломов позвонков в группе терипаратида по сравнению с 6,1% в группе алендроната; $p$=0,004). Лучший прирост МПК был зарегистрирован на фоне применения терипаратида по сравнению с алендронатом (+7,2% для терипаратида против +3,4% для алендроната в позвонках; $p$<0,001; +3,8% для терипаратида против +2,4% для алендроната в бедре в целом; $p$=0,005) [111]. Применение терипаратида при ГКО было пролонгировано на 3 года, что продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность при более длительном использовании [112].

**Рекомендация 10.1.** Ввиду анаболического эффекта терипаратида **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 (C1).

***Комментарии.*** Терипаратид был более эффективен для прибавки МПК и для снижения болевого синдрома в спине по сравнению с БФ [113—115].

По ряду причин, прежде всего экономического характера, в мировой практике терипаратид исполь-

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

зуется 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 у лиц с высоким риском переломов в качестве терапии первой линии [107].

*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 нескольких часов (до 36 ч) возможно его пребывание при комнатной температуре.

*Нежелательные явления*

Наиболее частыми нежелательными явлениями (менее чем у 10% испытуемых) были головокружение и судороги в ногах [116, 117]. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% контрольных лиц после инъекции и у 11% пациентов, получавших 20 мкг терипаратида [76]. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4—6 ч после инъекции с полной нормализацией через 24 ч. 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 [118].

*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**

Стронция ранелат 2 г в саше для приема ежедневно в ходе клинических исследований демонстрировал умеренную противопереломную эффективность **(см. табл. 9)**. 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 [73] не подтвердился в дальнейших исследованиях [119]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция в кристаллической решетке гидроксиапатита было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [120, 121].

**Рекомендация 11.** Практическим специалистам **не рекомендуется** использовать стронция ранелат в рутинной практике для лечения остеопороза ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбоэмболии (А1).

***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 [122—124]. 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 [124], 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). Стронция ранелат противопоказан у пациентов с тромбозами и тромбоэмболиями, в том числе в анамнезе, а также у пациентов с факторами риска тромбообразования — постоянной или временной иммобилизацией [123]; не рекомендуется применение стронция ранелата у пациентов старше 80 лет, так как в этой возрастной группе риск тромбозов и тромбоэмболий значительно возрастает [123].

Кроме того, редкие, но тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, в некоторых случаях с летальным исходом, были связаны с применением стронция ранелата [122, 125—127].

**Длительность терапии. Последовательная и комбинированная терапия в лечении постменопаузального остеопороза**

**Рекомендация 12.** Рекомендуется продолжать непрерывное лечение остеопороза таблетированными БФ 5 лет, внутривенными БФ — 3 года, максимально изученная продолжительность непрерывной терапии БФ — 10 лет; максимально изученная продолжительность непрерывной терапии деносумабом — 10 лет; максимально разрешенная терапия терипаратидом — 24 мес (В1).

***Комментарии.*** Максимальный период применения БФ в условиях клинических исследований составляет 10 лет (алендронат) [128]. Средние и максимальные периоды лечения БФ были определены на основании систематического анализа доказательных данных Американского общества по изуче-

нию костной и минерализованной ткани (American Society for Bone and Mineral Research) [129].

Стойкий ежегодный прирост МПК сохраняется в течение 10 лет применения деносумаба [130] во всех отделах скелета, что дает преимущество перед БФ, на фоне которых прирост МПК в шейке бедра наблюдается в течение первых 2—3 лет [128, 129].

Максимальная продолжительность клинических исследований непрерывного применения терипаратида составила 24 мес, и это ограничивает период применения терипаратида в течение более длительного срока, а также нескольких курсов терапии в течение жизни [5].

**Рекомендация 13.** При достижении клинического эффекта терапии остеопороза (МПК по Т-критерию ⩾–2,0 в шейке бедра, 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) (С2).

***Комментарии.*** БФ накапливаются в костной ткани и поэтому оказывают терапевтический эффект, в том числе после их отмены [128, 129]. Вместе с тем терапевтический эффект БФ в отношении прибавки МПК хуже, чем у деносумаба [102, 103] или терипаратида [107, 111].

Снижение МПК до –2,5 по *Т*-критерию является традиционным основанием для начала терапии остеопороза, и эта отрезная точка сохраняется для возобновления терапии БФ или начала альтернативной терапии. Терапия может быть возобновлена при появлении нового принципиального фактора риска [129].

При отмене деносумаба через 1—3 года лечения маркеры костного обмена и МПК возвращаются к исходным значениям через 12 мес, а при возобновлении лечения прибавка МПК и подавление маркеров костного ремоделирования развиваются вновь [130]. Данные о повышении риска переломов после отмены деносумаба противоречивы. С одной стороны, при наблюдении пациентов в течение 2 лет после отмены деносумаба не наблюдалось повышения общего количества переломов по сравнению с группой ранее леченных плацебо [131]. С другой стороны, были описаны клинические случаи спонтанных переломов тел позвонков после отмены деносумаба [132]. Кроме того, анализ показал, что у пациентов с предшествующими переломами тел позвонков, риск новых переломов, в том числе множественных переломов тел позвонков повышается после отмены терапии деносумабом по сравнению с группой плацебо. Есть основания полагать, что назначение БФ после длительного применения деносумаба позволяет нивелировать нежелательные эффекты отмены [133].

После окончания терапии терипаратидом обязательно назначение антирезорбтивной терапии, так как терипаратид не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы [107].

**Рекомендация 14.** При неэффективности проводимой терапии остеопороза (развитие 2 и более низкотравматических переломов за время лечения; снижение МПК на 4% в бедре и/или 5% в позвонках в интервале между двумя последовательными измерениями; отсутствие 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 (С2).

***Комментарии.*** Согласно разработанному консенсусу, смена терапии производится в случае неэффективности предшествующего лечения: от таблетированных к парентеральным антирезорбтивным препаратам и анаболической терапии [134]. 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 (терипаратид) и затем переходить на антирезорбтивную [112].

Выбор таблетированных или парентеральных форм антирезорбтивной терапии как при первом назначении препарата, так и после анаболической терапии решается индивидуально [134]. 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. При неэффективности деносумаба оптимально не менять его на существующую анаболическую терапию (терипаратид), а добавить терипаратид к лечению деносумабом, так как это позволяет добиться лучшей прибавки МПК [105]. Комбинированную терапию терипаратидом и деносумабом можно рассматривать при тяжелом остеопорозе и значительной потере МПК, поскольку единственным антирезорбтивным препаратом, показавшим лучшую прибавку МПК в комбинации с терипаратидом по сравнению с терипаратидом в монотерапии, был деносумаб [105].

Во всех случаях неэффективности терапии остеопороза необходимо исключать присоединение другого заболевания, влияющего на состояние костной ткани, а также тяжелый дефицит витамина D и кальция.

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

**Рекомендация 15.** Все препараты для лечения остеопороза **рекомендуется** назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D (A1).

***Комментарии***. Все препараты для терапии остеопороза должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500—1000 мг/сут) и витамина D (минимум 800 МЕ/сут), так как доказанная эффективность по результатам РКИ была продемонстрирована именно в такой комбинации [67—76]. 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 [135].

**Хирургическое лечение перелома шейки бедра на фоне остеопороза**

**Рекомендация 16.** Всем пациентам с низкотравматическим переломом бедра **рекомендуется** хирургическое лечение у травматолога-ортопеда в течение 48 ч с последующей активизацией пациента (B1).

***Комментарии.*** Единственной возможностью для пожилого пациента вернуться к прежнему уровню активности после перелома в области тазобедренного сустава является его оперативное лечение [136].

Выбор метода хирургического лечения зависит от множества факторов и изложен в травматологических руководствах [137, 138].

Для оказания данной группе больных полноценной специализированной помощи необходимо руководствоваться следующими принципами [136].

1. Госпитализация в специализированное отделение не позднее 4 ч с момента поступления в стационар.
2. Оперативное лечение в течение 48 ч.
3. Уход для профилактики образования пролежней.
4. Осмотр терапевта при поступлении.
5. Обязательно назначение специфической терапии остеопороза после оказания ортопедической помощи по поводу низкотравматического перелома.
6. 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 [136].

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 принято решение консилиума.

**Рекомендация 17. Рекомендован** мультидисциплинарный подход в ведении пожилого человека с переломом с учетом коморбидности пациента и необходимости установления заболевания, приведшего к низкотравматическому перелому (C2).

***Комментарии.*** Отмечено, что у больных с переломами проксимального отдела бедра диагностируется не менее 2 сопутствующих заболеваний, и прогноз выживаемости после перелома обратно пропорционален их количеству [139].

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 [140]. Детально особенности подготовки к хирургическому лечению, в том числе сведения об антикоагулянтной терапии, изложены в травматологических руководствах [139—142].

## Реабилитация

**Рекомендация 18.** После хирургического лечения перелома **рекомендована** ранняя активизация пациента (желательно уже на 1—2-е сутки после операции) и лечение остеопороза или другого заболевания скелета, приведшего к перелому (C2).

***Комментарии.*** После оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости перевод больного из отделения ОРИТ должен осуществляться на 1—2-е сутки. Оперативное пособие должно быть выполнено так, чтобы пожилой пациент смог с первых шагов нагружать оперированную ногу в полном объеме, опираясь на дополнительную опору («ходунки») [138, 142]. В послеоперационном периоде необходим тот же самый командный подход, как и в предоперационном периоде [140]. 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-й день после операции и активизация больного при помощи дополнительных средств опоры. При отсутствии такой возможности правильным будет выписать пожилого больного после снятия послеоперационных швов на 12—14-й день после операции. Основным

*Таблица 10.* **Факторы риска падений [144]**

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

критерием для выписки может считаться активизация больного в пределах палаты с опорой на «ходунки» [142].

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, вызывающего 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 улучшению формирования костной мозоли и положительно влияет на сращение перелома, но эти данные не были официально подтверждены у человека [143]. Все препараты назначаются в комбинации с препаратами кальция и витамина D. Факторы риска падения сведены в **табл. 10**.

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) [144].

### Профилактика и диспансерное наблюдение

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

**Рекомендация 19.** 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 (С1).

***Комментарии.*** Механическая нагрузка стимулирует анаболические процессы, характеризуемые повышением активности остеобластов и снижением костной резорбции остеокластами [145]. При наборе пика костной массы оправданы осевые нагрузки, в то время как в пожилом возрасте предпочтительно использовать охранительный режим, избегать значительных осевых нагрузок,

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

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 [146]. Дети и молодые люди, ведущие активный образ жизни, имеющие более высокие показатели мышечной силы, достигают более высокого пика костной массы [147, 148].

**Рекомендация 20.** Умеренные силовые тренировки (пилатес, тайчи, плавание и т.д.) **рекомендуются** для укрепления мышечного корсета, улучшения координации у пожилых пациентов с переломом в анамнезе или с диагностированным остеопорозом (С1).

***Комментарии.*** Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и общим числом испытуемых 699 человек показал улучшение МПК на 2% в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, по сравнению с группой без значимой физической активности [149].

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 влияет на уменьшение риска падений и снижение риска переломов [150, 151].

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, укреплении мышечного корсета спины и тренировке равновесия. Важным также может быть использование ортопедических приспособлений (ортезы, трости, ходунки), что способно уменьшить дискомфорт, предотвратить падения и переломы и повысить качество жизни [152—154]. Наиболее оптимальным вариантом 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, тайчи, 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**

Особенности первичной и вторичной профилактики с использованием витамина D, его активных метаболитов (альфакальцидол и кальцитриол) и препаратов кальция детально изложены в ранее опубликованных Российской ассоциацией эндокринологов клинических рекомендациях, посвященных витамину D [156]; такие же подходы используются в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу [157].

**Менопаузальная гормональная терапия**

**Рекомендация 21.** Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) **рекомендована** для профилактики остеопороза у женщин в возрасте до 60 лет с длительностью постменопаузы до 10 лет. Рекомендуется использовать наименьшие эффективные дозы МГТ: по мере увеличения возраста женщины снижать дозу гормонального препарата и проводить ежегодную оценку соотношения польза/риск в каждом конкретном случае (В1).

***Комментарии.*** Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз конъюгированных эквинных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА). В исследовании The Woman's Health Initiative (WHI) [158] было выявлено, что применение МГТ в течение 5 лет снижает риск развития переломов тел позвонков и переломов бедра на 34%, а внепозвоночных переломов — на 23%. 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 [159].

Хотя МГТ предотвращает переломы в любом возрасте после наступления менопаузы, важен возраст начала МГТ. В возрастном интервале 50—60 лет, или в течение 10 лет после наступления менопаузы, преимущества МГТ с наибольшей вероятностью перевешивают какой-либо риск, и 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 [159].

Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (КЭЭ и 17β-эстрадиол) и трансдермальном (17β-эстрадиол) применении доз, которые ниже стандартных [159].

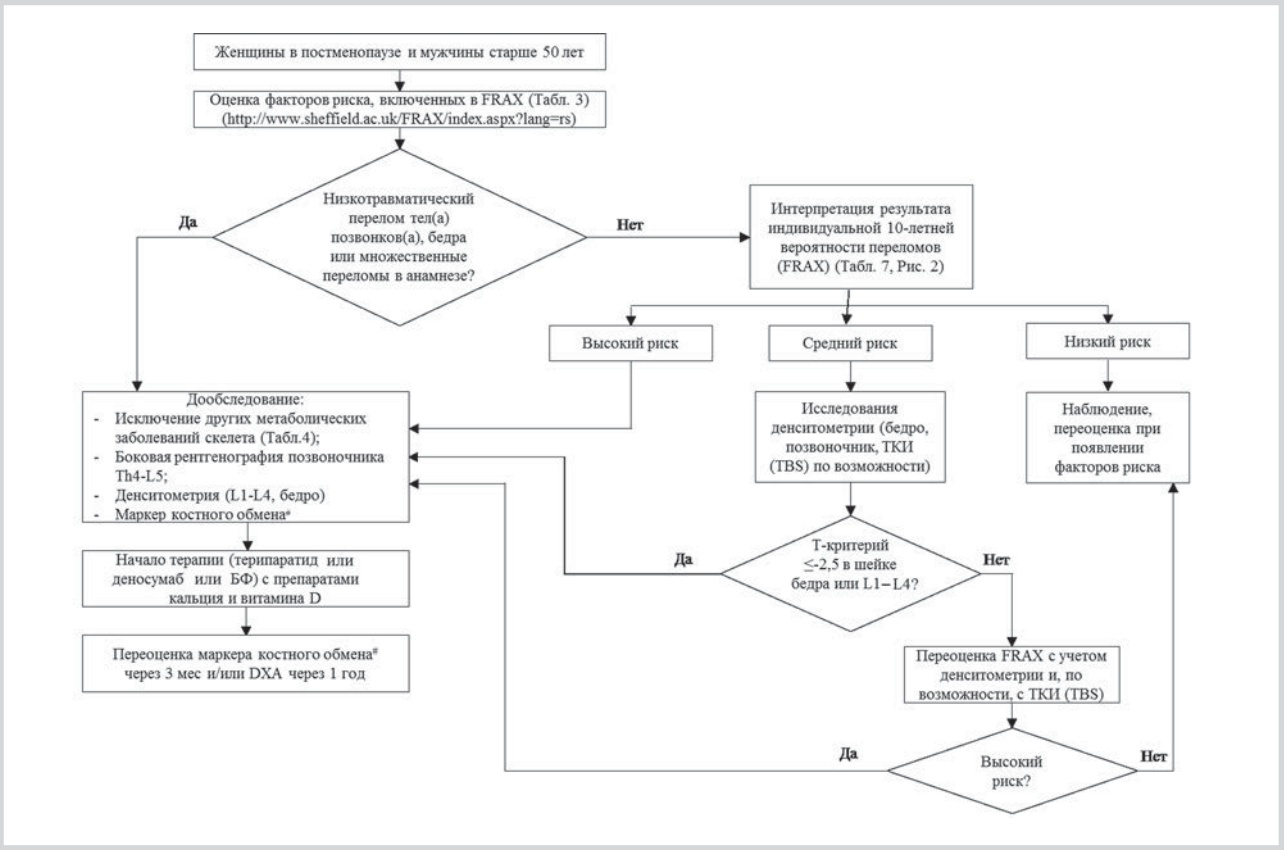


***Схема 1.*** **Алгоритм ведения пациента с остеопорозом.**

*Примечание.* # — 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.

*Нежелательные явления, ассоциированные с применением МГТ*

Глобальное исследование МГТ (WHI) продемонстрировало повышение риска ИБС, инсульта, инвазивного рака молочной железы, ТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей в течение 5 лет лечения стандартными дозами КЭЭ и МПА [160]. Однако последующий реанализ этих данных не подтвердил увеличения риска ИБС у женщин в возрасте до 60 лет, начавших лечение в первые 10 лет постменопаузы, в то время как повышенные риски рака молочной железы, инсульта и тромбоэмболии сохранялись, однако их степень не была столь драматичной. Абсолютный риск инсульта и рака молочной железы у женщин моложе 60 лет был низким. В подгруппе женщин после гистерэктомии в возрасте до 60 лет с длительностью менопаузы до 10 лет, получавших монотерапию КЭЭ в дозе 0,625 мг/сут, в WHI было отмечено снижение риска рака молочной железы (РМЖ), ИБС и общей смертности в течение 7 лет лечения [161]. Метаанализ и данные наблюдательных исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбоэмболии и ишемического инсульта при использовании трансдермальной МГТ [160].

**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 и оказывают положительное влияние на костную ткань и сердечно-сосудистую систему, не влияя на ткань молочной железы и эндометрий [162]. 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 лет терапии **(см. табл. 9)**. Снижение риска внепозвоночных переломов на фоне приема ралоксифена не зарегистрировано. Ралоксифен также снижает риск развития инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе [162, 163]. Ралоксифен не снижает риск развития ишемической болезни сердца [164].

Базедоксифен — СМЭР третьего поколения, который обладает эстроген-антагонистическим воз-

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426

**Таблица 11. Критерии оценки качества медицинской помощи**

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|---|---|---|
| | Событийные критерии оценки качества | | |
| 1 | Проводилась ли оценка индивидуальной 10-летней вероятности развития переломов (FRAX) | A | 1 (1a) |
| 2 | Проводилась ли при наличии болевого синдрома в спине или снижении роста на 2 см и более за год или на 4 см за жизнь боковая рентгенография позвоночника Th4-L5 для исключения компрессионных деформаций тел позвонков (или КТ/МРТ этих отделов позвоночника) | B | 1 (1b) |
| 3 | Проводилось ли 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 | Проводился ли клинический анализ крови | C | 1 (1c) |
| 5 | Проводился ли биохимический анализ крови с оценкой уровней кальция, фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы, глюкозы, АлТ и/или АсТ | C | 1 (1c) |
| 6 | Проводилось ли определение уровня витамина D или назначение препаратов витамина D, если его уровень неизвестен перед началом медикаментозного лечения остеопороза | C | 2 (2c) |
| 7 | Назначено ли патогенетическое лечение остеопороза (БФ, или моноклональное антитело к РАНКЛ, или аналог паратгормона) всем лицам с установленным диагнозом остеопороз | A | 1 (1a) |
| 8 | Назначены ли препараты кальция (500—1000 мг) и витамина D (от 800 МЕ в сутки и больше) всем пациентам, получающим патогенетическую терапию остеопороза | A | 1 (1b) |
| 9 | Проведено ли исследование маркеров костного метаболизма (маркеров костного разрушения при назначении таблетированных антирезорбтивных препаратов или маркеров костеобразования при назначении анаболической терапии остеопороза) и/или рентгеновская остеоденситометрия L1-L4, бедра до начала лечения | B | 1 (1b) |
| 10 | Назначено ли симптоматическое обезболивающее лечение при выраженном болевом синдроме | C | 2 (2c) |
| | Временные критерии оценки качества | | |
| 1 | Проводилось ли исследование маркера костного разрушения через 3 мес лечения таблетированными антирезорбтивными препаратами или маркера костеобразования через 3 мес от начала анаболической терапии и/или пункт 2 | B | 1 (1b) |
| 2 | Проводилось ли исследование МПК (DXA) в поясничных позвонках и бедре через 12—24 мес терапии | B | 1 (1b) |
| | Результативные критерии оценки качества | | |
| 1 | Снижение маркера костного разрушения как минимум на 30% при назначении антирезорбтивной терапии или повышение маркера костеобразования на 30% при назначении анаболической терапии через 3 мес терапии и/или пункт 2 | B | 1 (1b) |
| 2 | Отсутствие потери МПК > 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).

действием. 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 [165, 166]. У женщин с постменопаузальным остеопорозом базедоксифен снижает риск переломов тел позвонков на 42% в течение 3 лет [167]. Снижение риска внепозвоночных переломов на фоне приема базедоксифена зарегистрировано у 50% женщин в группе высокого риска переломов. При применении базедоксифена не выявлено повышения риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых осложнений и гиперплазии эндометрия, но возможны тромбоэмболические осложнения [168—170].

*Таблица 12.* **Уровень достоверности доказательств**

| Уровень | Источник доказательств |
|---|---|
| A (высокий) | Крайне маловероятно, что будущие исследования изменят рекомендации (Проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с достаточной статистической мощностью для искомого результата, метаанализы 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, метаанализы 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) |

*Таблица 13.* **Уровень убедительности рекомендаций**

| Сила рекомендации | Описание | Расшифровка |
|---|---|---|
| 1. Мы рекомендуем | Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности A, показывающая значительное превосходство пользы над риском).<br>Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности B, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия первой линии; может быть рекомендована большинству пациентов<br>Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений |
| 2. Мы предлагаем | Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности C, показывающая значительное превосходство пользы над риском) *или*<br>Нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске.<br>Отсутствие убедительных публикаций A, B или C уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском | Нет возражений против данного метода/терапии<br>*или*<br>Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов<br>Рекомендация основана на мнении экспертов, нуждается в проведении исследований |

Расшифровка кодов рекомендаций

| Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций | |
|---|---|---|
| | 1 | 2 |
| A | A1 | |
| B | B1 | B2 |
| C | C1 | C2 |

## Приложение

Общий подход к ведению пациентов с остеопорозом изложен на **схеме 1**.

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи в специализированных клиниках изложены в **табл. 11**, уровень достоверности и убедительности расшифрован в **табл. 12 и 13** соответственно.

Ссылка на полный текст клинических рекомендаций, опубликованных на сайте МЗ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=774#/text

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с остеопорозом составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, ч. 2 ст. 76 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в соответствии с методическими рекомендациями, опубликованными по результатам совещания с главными внештатными специалистами МЗ под председательством первого заместителя Министра здравоохранения Россий-

ской Федерации И.Н. Каграманяна, состоявшегося 16.03.16 в Минздраве России. Клинические рекомендации разработаны с учетом порядка оказания медицинской помощи по профилю «эндокринология», утвержденного в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №898н от 12.11.12 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология».

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Конфликт интересов.** Авторы, эксперты и рецензенты декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с разработкой данных клинических рекомендаций и их публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES


1. Kanis JA, on behalf of the who scientific group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaboraiting Centre; 2007 [Cited 2017 Jun 29]. Available From: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical Report. pdf
2. Raman-Wilms L. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. (Book Review). *Ann Pharmacother*. 1999;33(12):1377-1378. doi: 10.1177/106002809903301207
3. AAOS.org [Internet]. Rosemont (Il): American Association of orthopaedic surgeons; orthopaedic care of patients with fragility fractures. American Association of orthopaedic surgeon position statement, Doc. No. 1159, December 2009 [Revised 2016 Sep; Cited 2017 Jun 29]. Available From: https://www.aaos.org/uploadedFiles/1159%20)rthopaedic%20Care%20of%20Patients%20with%20Fragility%20Fractures.pdf
4. Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., и др. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические Рекомендации.* / Под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. 2-е издание, переработанное и дополненное. — М.: Гэотар-Медиа; 2010. [Evstigneeva LP, Solodovnikov AG, Ershova OB, et al. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie Rekomendatsii*. 2nd Ed. Eds. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Moscow: Geotar-Media; 2008. (In Russ.)].
5. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42. doi: 10.4158/Ep161435.Gl
6. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. *Руководство по остеопорозу*. — М.: Бином. Лаборатория Знаний; 2003. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. *Rukovodstvo po osteoporozu*. Moscow: Binom. Laboratoriya Znaniy; 2003. (In Russ.)].
7. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (Ch); 2011. [Lesnyak OM, Ershova OB. Audit sostoyaniya problemy osteoporoza v stranakh Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (Ch); 2011. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.oifbonehealth.org/sites/default/files/pdfs/audit%20eastertn%20europe_central%20asia/eastern european_ central_asian_audit_2010_ru. pdf Ссылка активна на 01.06.2017
8. Kanis J, Mccloskey E, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57. doi: 10.1007/S00198-012-2074-y
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., и др. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX—XXI века. // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №1. — С. 35—45. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaya ZE, et al. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX—XXI centuries. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35-45. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Probl201157135-45
10. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., и др. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. / Материалы научно-практической конференции «Остеопороз — важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Форум остеопороза. Санкт-Петербург. 2012 сент.23—25. — С. 23-27. [Ershova OB, Belova KYu, Belov MV, et al. Epidemiologiya perelomov proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti u gorodskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya. In: Proceedings of the conference «Osteoporoz — vazhneyshaya mul'tidistsiplinarnaya problema zdravookhraneniya XXI veka». Forum of Osteoporosis. 2012 Sep 23-25; St. Petersburg 2012 Sep 23-25;23-27. (In Russ.)].
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. — Т. 1. — С. 8-11. [Men'shikova LV, Khramtsova NA, Ershova OB. Blizhayshie i otdalyonnye iskhody perelomov proksimal'nogo otdela bedra u lits pozhilogo vozrasta i ikh mediko-sotsial'nye posledstviya (po dannym vnogotsentrovogo issledovaniya). *Osteoporoz i osteopatii*. 2002;(1):8-11. (In Russ.)].
12. Добровольская О.В. *Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение*: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва. 2016. [Dobrovol'skaya OV. *Oslozhnyonny osteoporoz: mineral'naya plotnost' kostnoy tkani razlichnykh otdelov skeleta, kachestvo zhizni, priverzhennost' terapii i zatraty na lechenie*. [Dissertation]. Moscow. 2016. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.dslib.net/revmatologia/oslozhnennyj-osteoropoz-mioneralnaja-plotnost-kostnoj-tkani-razlichnyh-otdelov.html Ссылка Активна На 29.06.2017
13. Бахтиярова С.А., Бортник С.Б., Лесняк О.М., и др. Сравнительная оценка социальных последствий перелома проксимального отдела бедра и инфаркта миокарда у пациентов старшего возраста. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2003. — Приложение. — С. 45. [Bakhtiyarova SA, Bortnik SB, Lesnyak OM, et al. Sravnitel'naya otsenka sotsial'nykh posledstviy pereloma proksimal'nogo otdela bedra i infarkta miokarda u patsientov starshego vozrasta. *Osteoporoz i osteopatii*. 2003;(Suppl.):45. (In Russ.)].
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;7:67-73. doi: 10.1007/S11657-012-0082-3

15. Cosman F, De Beur SJ, Leboff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi: 10.1007/S00198-014-2794-2
16. Kanis J, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-397. doi: 10.1007/S00198-007-0543-5
17. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991;114(11):919-923. doi: 10.7326/0003-4819-114-11-919
18. Kanis J, Melton L, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;9(8):1137-1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
19. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res*. 2009 Apr;24(4):702-709. doi: 10.1359/jbmr.081207
20. Dede AD, Tournis S, Dontas I, et al. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1480-1490. doi: 10.1016/J.Metabol.2014.09.002
21. Schousboe J, Ensrud K, Nyman J, et al. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1883-1893. doi: 10.1007/S00198-005-1956-7
22. Genant H, Wu C, Van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 2009;8(9):1137-1148. doi: 10.1002/Jbmr.5650080915
23. Lenchik L, Rogers L, Delmas P, et al. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(4):949-958. doi: 10.2214/Ajr.183.4.1830949
24. Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporosis Int*. 2003;14(3):43-55. doi: 10.1007/S00198-002-1348-1
25. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer F, et al. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J*. 2003;12 Suppl 2:104-112. doi: 10.1007/S00586-003-0613-0
26. Papadakis A, Karantanas A, Papadokostakis G, et al. Can abdominal multi-detector CT diagnose spinal osteoporosis? *Eur Radiol*. 2008;19(1):172-176. doi: 10.1007/S00330-008-1099-2
27. Papadakis A, Karantanas A, Papadokostakis G, et al. 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
28. Baum T, Grande GE, 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
29. Damilakis J, Adams J, Guglielmi G, et al. 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
30. Kanis J, Johnell O, De Laet C, et al. 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
31. De Laet C, Van Hout B, Burger H, et al. 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
32. Kanis J, Bianchi G, Bilezikian J, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2789-2798. doi: 10.1007/s00198-011-1632-z
33. 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. *Arch Osteoporos*. 2016 Dec;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z
34. Lewiecki E, Watts N, Mcclung M, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3651-3655. doi: 10.1210/jc.2004-0124
35. Лексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю., и др. *Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом*. — Ярославль: Литера; 2012. — С. 23. [Alekseeva LI, Baranova IA, Belova KYu, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom*. Yaroslavl': Litera; 2012;23. (In Russ.)].
36. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX (ретроспективное 10-летнее исследование). // *Альманах клинической медицины*. — 2014. — № 32. — С. 50-55. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of fractures risk using the FRAX tool (a ten-year retrospective study). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;(32):50-55. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-50-55
37. My.NOF.Org [Internet]. Washington, Dc (USA): National Osteoporosis Foundation (NOFf) (US); International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers For FRAX implementation [cited 2017 Jun 29]. Available From: https://my.nof.org/gile/bonesource/FRAX-implementation-guide.pdf
38. North American menopause society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American menopause society. *Menopause*. 2002;9(2):84-101. doi: 10.1097/00042192-200203000-00003
39. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Densitom*. 2004;7(1):1-5. doi: 10.1385/Jcd:7:1:1
40. ISCD.org [Internet]. West Hartford (CT, USA): Official positions of the International Society For Clinical Densitometry [updated 2007 Oct; cited 2017 Jun 29]. Available from: https://www.iscd.org/wp-content/uploads/2010/10/ISCD2007OfficialPostions-Combined-AdultandPediatric.pdf
41. Nelson HD, Haney EM, Chou R, et al. 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
42. Bonnick S. *Bone Densitometry In Clinical Practice*. 2nd Ed. New York: Humana Press, Inc.; 2003;411. doi: 10.1385/1592596592
43. Mccloskey E, Odén A, Harvey N, et al. A metaanalysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016 May;31(5):940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734
44. Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2011;23(5):1489-1501. doi: 10.1007/S00198-011-1824-6
45. ISCD.org [Internet]. West Hartford (CT, USA): 2013 International Society for Clinical Densitometry Official Positions — Adult [Updated 2013 Aug 15; revised 2014 Apr 24; cited 2017 Jun 29]. Available from: https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult
46. 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 study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2363-2368. doi: 10.1210/jcem.84.7.5847
47. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):295-303. doi: 10.1007/pl00004183
48. 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

49. Eastell R, Barton I, Hannon R, et al. 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
50. 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. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):792-798. doi: 10.1007/S00198-004-1602-9
51. Reginster J, Gieschke R. Clinical utility of a pharmacostatistical model for ibandronate in postmenopausal osteoporosis. *Curr Drug Metab*. 2006;7(7):827-836. doi: 10.2174/138920006778520624
52. Krege J, Lane N, Harris J, et al. P1NP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(9):2159-2171. doi: 10.1007/S00198-014-2646-0
53. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2009;21(11):1943-1951. doi: 10.1007/S00198-009-1134-4
54. 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. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):19-26. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x
55. 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 Technol Assess*. 2014;18(11):1-180. doi: 10.3310/hta18110
56. Dresner-Pollak R, Parker R, Poku M, et al. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int*. 1996;59(5):328-333. doi: 10.1007/S002239900135
57. Ross P, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*. 1998;13(2):297-302. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.2.297
58. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, et al. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ*. 1991;303:961-964. doi: 10.1136/Bmj.303.6808.961
59. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. 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
60. Boonen S, Body J, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2005;16(3):239-254. doi: 10.1007/s00198-004-1812-1
61. Schousboe J, Bauer D, Nyman J, et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2006;18(2):201-210. doi: 10.1007/S00198-006-0218-7
62. 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
63. Bauer D, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1126-1134. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1232
64. 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? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4546-4554. doi: 10.1210/jc.2014-1971
65. 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
66. Seibel M, Naganathan V, Barton I, et al. 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
67. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.; Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348:1535-1541. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2
68. 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. *JAMA*. 1999;282(14):1344-1352. doi: 10.1001/jama.282.14.1344
69. Reginster J, Minne H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91. doi: 10.1007/s001980050010
70. 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. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(1):39. doi: 10.1097/00006254-200001000-00021
71. 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. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-1441. doi: 10.1056/nejm200105103441904
72. 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
73. Meunier P, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on tht risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29;350(5):459-468. doi: 10.1056/nejmoa022436
74. Black D, Delmas P, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-1822. doi: 10.1056/nejmoa067312
75. 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
76. Cummings S, Martin J, Mcclung M, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-765. doi: 10.1056/nejmoa0809493
77. 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. doi: 10.1056/nejm200102013440503
78. 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. doi: 10.1210/jc.2004-1774
79. Thompson K. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol*. 2006;69(5):1624-1632. doi: 10.1124/mol.105.020776
80. Dunford J, Rogers M, Ebetino F, et al. 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
81. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. // *Доктор.Ру*. — 2010. — №7(2). — С. 29-38. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa. Bisfosfonaty v terapii postmenopausal'nogo osteoporoza. *Doktor.Ru*. 2010;(7 Pt 2):29-38. (In Russ.)].

82. Saag K, Emkey R, Schnitzer T, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54(1):39-40. doi: 10.1097/00006254-199901000-00021
83. Boonen S, Orwoll E, Wenderoth D, et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of A 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):719-725. doi: 10.1359/jbmr.081214
84. Eastell R, Devogelaer J, Peel N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):331-337. doi: 10.1007/s001980070122
85. 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. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(4):260-266. doi: 10.3109/03009742.2012.664647
86. Orwoll E, Binkley N, Lewiecki E, et al. 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
87. Cranney A, Wells G, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2008;20(2):291-297. doi: 10.1007/S00198-008-0653-8
88. Harris S, Blumentals W, Miller P. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a metaanalysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2007;24(1):237-245. doi: 10.1185/030079908x253717
89. Boonen S, Reginster J, Kaufman J, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714-1723. doi: 10.1056/nejmoa1204061
90. 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
91. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; Horizon recurrent fracture trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-1809. doi: 10.1056/nejmoa074941
92. Mcclung M, Miller P, Recknor C, et al. 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
93. FDA.gov [Internet]. Silver spring (MD, USA): FDA drug safety communication: new contraindication and updated warning on kidney impairment for reclast (zoledronic acid) [posted 2011 Jan 09; updated 2016 Jan 04; cited 2017 Jun 29]. Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafery/ucm270199.htm.
94. 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
95. Mcclung M. Inhibition of rankl as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep*. 2006;4(1):28-33. doi: 10.1007/s11914-006-0012-7
96. 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
97. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANK1 (Деносумаб). // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — № 2. — С. 23-26. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa. Novye napravleniya v terapii osteoporoza — primenenie monoklonal'nykh chelovecheskikh antitel k RANKL (Denosumab). *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;(2):23-26. (In Russ.)].
98. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1335-1342. doi: 10.1210/jc.2014-4079
99. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3161-3169. doi: 10.1210/jc.2012-1569
100. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky P, et al. Adjuvant denosumab in reast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):433-443. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60995-3
101. 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. *J Bone Miner Res*. 2009;24(1):153-161. doi: 10.1359/jbmr.0809010
102. Mandema JW, Zheng J, Libanati C, et al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3746-3755. doi: 10.1210/jc.2013-3795
103. Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, et al. Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: a cohort study. *J Bone Miner Res*. 2017 Mar;32(3):611-617. doi: 10.1002/jbmr.3019
104. 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
105. 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/bmr.2315
106. Marie P. Signaling pathways affecting skeletal health. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(3):190-198. doi: i10.1007/S11914-012-0109-0
107. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — № 2. — С. 32—40. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa. Anabolicheskaya terapiya osteoporoza. Teriparatid: effektivnost', bezopasnost' i oblast' primeneniya. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(2):32-40. (In Russ.)].
108. Gallagher J, Genant H, Crans G, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1583-1587. doi: 10.1210/Jc.2004-0826
109. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al. 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
110. 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
111. Saag K, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2028-2039. doi: 10.1056/nejmoa071408
112. Saag K, Zanchetta J, Devogelaer J, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month tesults of a randomized, double-

blind controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(11):3346-3355. doi: 10.1002/art.24879

113. Body J, Gaich G, Scheele W, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1 015134)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4528-4535. doi: 10.1210/jc.2002-020334
114. 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;48:82-83. doi: 10.1016/j.bone.2011.03.108
115. Miller PD, Shergy WJ, Body J, et al. Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol*. 2005;32:1556-1562.
116. Tashjian A, Chabner 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):1151-1161. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1151
117. 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. *Toxicol Pathol*. 2002;30(3):312-321. doi: 10.1080/01926230252929882
118. Miller P, Schwartz E, Chen P, et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*. 2006;18(1):59-68. doi: 10.1007/s00198-006-0189-8
119. 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. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1358-1368. doi: 10.1359/jbmr.090315
120. 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. *J Clin Densitom*. 1999;2(4):371-379. doi: 10.1016/s1094-6950(06)60402-2
121. Blake G, Compston J, Fogelman I. Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1354-1357. doi: 10.1359/jbmr.090601
122. EMA.Europa.eu [Internet]. London (UK): European Medicines Agency Press Office. EMEA Recommends Changes in the product information for Protelos/Osseor due to ther risk of severe hypersensitivity reactions. Doc. Ref. EMEA/417458/2007 [Posted 2007 Nov 16; cited 2017 Jun 29]. Available From: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB?document_library_release/2009/11/WC500015592.pdf.
123. EMA.Europa.eu [Internet]. London (UK): European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). Doc. Ref. EMA/258269/2013 [posted 2013 Apr 25; cited 2017 Jun 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu?docs/en_GB?document library?Press_release?2013/04?WC500142507.pdf
124. EMA.Europa.eu [Internet]. London (UK): European Medicines Agency: Protelos/Osseor (strontium ranelate) to remain available but with futher restrictions. Doc. Ref. EMA 235924/2014 [posted 2014 Apr 15; cited 2017 Jun 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_librry/Referrals_document/Protelos_ and Osseor/European_Comisson_final_decision/WS500173034.pdf
125. Lee H, Lie D, Lim K, et al. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;20(1):161-162. doi: 10.1007/s00198-008-0677-0
126. Tan K-W, Wang Y-S, Tay Y-K. Stevens—Johnson syndrome due to strontium ranelate. *Ann Acad Med Singapore*. 2011(40):10-11.
127. Cacoub P, Descamps V, Meyer O, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1751-1757. doi: 10.1007/s00198-013-2265-1
128. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al.; Alendronate phase III osteoporosis treatment study group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1189-1199. doi: 10.1056/nejmoa030897
129. Adler R, El-Hajj Fuleihan G, Bauer D, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term isphosphonate 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/jJbmr.2708
130. Bone HG, Brandi ML, Brown JP, et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial. In: Compston JT, Ed. ASBMR 2015: proceedings of the 37th American society for bone and mineral research Annual Meeting; 2015 Oct 9-12; Seattle, Wa, Usa. Washington, Dc: American Society For Bone And Mineral Research; 2015. Abstract (Pub Id: 057237, Presentation Number: Lb-1157).
131. 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
132. Popp A, Zysset P, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab — from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int*. 2015;27(5):1917-1921. doi: 10.1007/s00198-015-3458-6
133. Koldkjær Sølling A, Harsløf T, Kaal A, et al. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int*. 2016 Jul;27(7):2383-2386. doi: 10.1007/s00198-016-3535-5
134. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;(23):2769-2774. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8
135. 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
136. British Orthopaedic Association (UK), British Geriatrics Society (UK). *The care of patients with fragility fracture*. London (UK): BOA Publishing Office; 2007;72:14-52.
137. 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
138. Загородний Н.В., Голухов Г.Н., Волна А.А., и др. *Диагностика и лечение переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации*. — М.: Издательство РУДН; 2012. [Zagorodniy NV, Golukhov GN, Volna AA, et al. *Diagnostika i lechenie perelomov proksimal'nogo otdela bedra u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Peoples Friendship University Of Russia Publishing Office; 2012. (In Russ.)].
139. Roche J. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005;331(7529):1374-1380. doi: 10.1136/bmj.38643.663843.55
140. Kates S, Mendelson D, Friedman S. Co-managed care for fragility hip fractures (Rochester Model). *Osteoporos Int*. 2010;21 Suppl 4:621-625. doi: 10.1007/s00198-010-1417-9
141. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*. 2004;110(24 Suppl 1):IV4-IV12. doi: 10.1161/01.cir.0000150639.98514.6c
142. Leonardsson O, Rolfson O, Hommel A, et al. Patient-reported outcome after displaced femoral neck fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(18):1693. doi: 10.2106/jbjs.l.00836
143. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, et al; IOF fracture working group. Fracture healing: a consensus report from the In-

ternational Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int*. 2016;27:2197-2206. doi: 10.1007/s00198-016-3513-y

144. 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 metaanalyses. *BMJ*. 2007;334(7584):82. doi: 10.1136/bmj.39049.706493.55
145. Yu HS, Kim JJ, Kim HW, et al. Impact of mechanical stretch on the cell behaviors of bone and surrounding tissues. *Journal of Tissue Engineering*. 2016;7:2041731415618342. doi: 10.1177/2041731415618342
146. 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):4037-4050. doi: 10.1210/jc.2013-3030
147. Snow-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, et al. 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. doi: 10.1002/jbmr.5650070706
148. Vainionpää A, Korpelainen R, Leppäluoto J, et al. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):191-197. doi: 10.1007/s00198-004-1659-5
149. Kelley G, Kelley K, Tran Z. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a metaanalysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(9):M599-M604. doi: 10.1093/gerona/57.9.M599
150. Michael Y, Whitlock E, Lin J, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2010;153(12):815. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00008
151. Sherrington C, Whitney J, Lord S, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2234-2243. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x
152. Howe TE, Rochester L, Neil F, et al. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):Cd004963. doi: 10.1002/14651858.cd004963.pub3
153. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):Cd000333. doi: 10.1002/14651858.cd000333.pub2
154. Li W, Chen Y, Yang R, et al. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review and metaanalysis. *Clin Rehabil*. 2009;23(10):888-896. doi: 10.1177/0269215509339002
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
156. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZE, et al. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
157. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). // *Научно-Практическая Ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 403-408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The Prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(4):403-408. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
158. 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. doi: 10.1001/jama.288.3.321
159. Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443-451. doi: 10.1097/01.aog.0000137833.43248.79
160. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047
161. 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
162. 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. doi: 10.1023/a:1006478317173
163. 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. doi: 10.1093/jnci/djh319
164. 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. doi: 10.1056/nejmoa062462
165. Miller P, Chines A, Christiansen C, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-year 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
166. 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. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1923-1934. doi: 10.1359/jbmr.080710
167. 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. *Osteoporos Int*. 2011;23(1):351-363. doi: 10.1007/s00198-011-1691-1
168. 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
169. Christiansen C, Chesnut III Ch, Adachi JD, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11(1):130. doi: 10.1186/1471-2474-11-130
170. 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. *Osteoporos Int*. 2010;22(2):567-576. doi: 10.1007/S00198-010-1302-6

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**
**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6674-6441; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com
**Мельниченко Галина Афанасьевна**, акад. РАН [Galina A. Mel`nichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5634-7877; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru
**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., проф. [Lyudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7041-0732; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozh@endocrincentr.ru
**Торопцова Наталья Владимировна**, д.м.н. [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4739-4302; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: toroptsovan@mail.ru
**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н. [Lyudmila I. Alekseeva, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8931-4991; eLibrary SPIN: 4714-8572; e-mail: Alekseeva@irramn.ru
**Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., проф. [Elena V. Biryukova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9007-4123; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru
**Гребенникова Татьяна Алексеевна** [Tatiana A. Grebennikova, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1413-1549; eLibrary SPIN: 4380-5447; e-mail: grebennikova@hotmail.com
**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru
**Древаль Александр Васильевич**, д.м.н., проф. [Aleksandr V. Dreval, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3135-9003; eLibrary SPIN: 5853-3989; e-mail: dreval@diabet.ru
**Загородний Николай Васильевич**, д.м.н., проф. [Nikolay V. Zagorodniy, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6736-9772; eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: Zagorodniy51@mail.ru
**Ильин Александр Викторович** [Aleksandr V. Il'yin, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3259-4443; eLibrary SPIN: 3182-5396; e-mail: alexilin2005@yandex.ru
**Крюкова Ирина Викторовна**, к.м.н., асс. [Irina V. Kryukova, MD, PhD, Assistant Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7876-5105; eLibrary SPIN: 7669-3010; e-mail: kiv200877@yandex.ru
**Лесняк Ольга Михайловна**, д.м.н., проф. [Ol'ga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0143-0614; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru
**Мамедова Елизавета Октаевна** [Elizaveta O. Mamedova, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9783-3599; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru
**Никитинская Оксана Анатольевна**, к.м.н. [Oksana A. Nikitinskaya, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6759-8367; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskayaox@ya.ru
**Пигарова Екатерина Александровна**, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6539-466X; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com
**Родионова Светлана Семеновна**, д.м.н., проф. [Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2726-8758; eLibrary SPIN: 3529-8052; e-mail: rod06@inbox.ru
**Скрипникова Ирина Анатольевна**, д.м.н., проф. [Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1763-0725; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru
**Тарбаева Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalia V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7965-9454; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru
**Фарба Леонид Яковлевич** [Leonid Ya. Farba, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8694-3880; eLibrary SPIN: 1767-1782; e-mail: farbasurg@mail.ru
**Цориев Тимур Тамерланович** [Timur T. Tsoriev, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9074-2291; eLibrary SPIN: 7234-2499; e-mail: timur.tsoriev@gmail.com
**Чернова Татьяна Олеговна**, к.м.н. [Tatiana O. Chernova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1966-0159; eLibrary SPIN: 4087-2160; e-mail: tatcher2@ya.ru
**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н. [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2864-066X; eLibrary SPIN: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com
**Якушевская Оксана Владимировна**, к.м.н. [Oksana V. Yakushevskaya, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7430-1207; eLibrary SPIN: 4037-8249; e-mail: Ykushox83@mail.ru
**Дедов Иван Иванович**, акад. РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8175-7886; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

**ИНФОРМАЦИЯ**
Рукопись получена: 03.06.2017. Одобрена к публикации: 11.07.2017.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древаль А.В., Загородний Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392—426. doi: 10.14341/probl2017636392-426

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, Grebennikova TA, Dzeranova LK, Dreval' AV, Zagorodniy NV, Il'yin AV, Kryukova IV, Lesnyak OM, Mamedova EO, Nikitinskaya OA, Pigarova EA, Rodionova SS, Skripnikova IA, Tarbaeva NV, Farba LYa, Tsoriev TT, Chernova TO, Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Dedov II. Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426