

# ОСТЕОПОРОЗ У ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Е. Н. Дудинская<sup>1,2</sup>, А. К. Илющенко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о распространенности, диагностике и возможностях лечения постменопаузального остеопороза у женщин разных возрастных групп.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованные за последние 10 лет.

**Результаты.** Описаны базовые и специальные знания об остеопорозе у женщин. Обсуждается, как определить факторы риска остеопороза, модифицируемые и немодифицируемые. Приведены основные механизмы возникновения постменопаузального остеопороза и роль медикаментозной терапии и образа жизни в коррекции факторов риска. Учитывая большую частоту встречаемости онкологических гинекологических заболеваний и ранней менопаузы, ассоциированной с их лечением, обсуждаются вопросы распространенности остеопороза у женщин и более молодого возраста.

**Заключение.** Постменопаузальный остеопороз является довольно распространенной проблемой, в том числе у женщин с онкологическими гинекологическими заболеваниями. Необходимо активное выявление остеопороза у женщин с ранней менопаузой, назначение мер профилактики остеопороза и его осложнений в этой группе пациенток.

**Ключевые слова:** остеопороз, онкогинекологические заболевания, реабилитация.

## OSTEOPOROSIS IN WOMEN: CURRENT POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

**E. N. Dudinskaya<sup>1,2</sup>, A. K. Ilyushchenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Geriatric Research Clinical Center, Moscow

**Objective of the study** is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the prevalence, diagnosis and the possibilities of treatment of postmenopausal osteoporosis in women of different age groups.

**Materials and Methods.** The review comprises the data of Russian and foreign scholarly articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

**Results.** The work evaluates general and expert knowledge of osteoporosis in women. The articles outlines how to define osteoporosis risk factors, both modifiable and non-modifiable. The major mechanisms of the occurrence of postmenopausal osteoporosis, the role of drug therapy and lifestyle in the correction of risk factors are presented. Considering high incidence of gynecologic cancers and early menopause, associated with their treatment, the paper addresses the issues of osteoporosis incidence in women of younger age.

**Conclusion.** Postmenopausal osteoporosis is a fairly common problem in women, including those with gynecologic cancers. In this regard, intensified identification of osteoporosis in women with early menopause, prescribing measures for the prevention of osteoporosis and its complications in this category of patients are required.

**Keywords:** osteoporosis, gynecologic cancers, rehabilitation

### Введение

Остеопороз — это хроническое заболевание, которым страдает каждая третья женщина и каждый пятый мужчина старше 50 лет [1]. Остеопороз характеризуется снижением мине-

ральной плотности кости (МПК) и ее структуры, отсюда и название «пористый». В результате женщины с этим заболеванием имеют более высокий риск переломов даже при минимальной травме — падении с высоты собственного

роста и ниже. Согласно критериям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), остеопороз диагностируется при снижении МПК менее 2,5 SD (стандартное отклонение) по сравнению со средним МПК здорового населения того же возраста и пола при проведении рентгеновской денситометрии.

**Классификация ВОЗ по значению Т-критерия:**

- Норма: более  $-1,0$ ;
- Остеопения: от  $-1,0$  до  $-2,5$ ;
- Остеопороз: менее  $-2,5$ ;
- Тяжелый остеопороз: менее  $-2,5$  и наличие в анамнезе низкоэнергетических переломов.

### Этиология

Остеопороз обычно встречается у пожилых женщин без факторов риска. Однако это не значит, что заболевание возникает только в пожилом возрасте. Имеются данные, что многие заболевания можно рассматривать как факторы риска развития остеопороза даже у молодых женщин. К ним относятся такие заболевания, как гипертиреоз, гиперпаратиреоз, глютенная энтеропатия, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, СКВ (системная красная волчанка), анкилозирующий спондилит. Курение является важным модифицируемым фактором риска, также как и чрезмерное употребление алкоголя [1].

Мерой профилактики остеопороза является отказ от курения и ограничение потребления алкоголя.

Витамин D необходим для регуляции плотности костной ткани и усвоения кальция. Дефицит витамина D, особенно на территориях с низкой годовой инсоляцией, является важным фактором риска развития остеопороза. Употребление ряда лекарственных препаратов также можно считать вторичными факторами риска развития остеопороза. Такими препаратами являются глюкокортикостероиды, препараты левотироксина, антациды, препараты для химиотерапии, в частности, ингибиторы ароматазы [2].

Отдельного внимания заслуживают женщины с ранним наступлением менопаузы — до 45 лет, в особенности если менопауза возникла на фоне терапии по поводу различных онкологических заболеваний, так как в данном случае сочетаются два фактора риска остеопороза —

ранняя менопауза и назначение химиотерапии. По данным Европейского общества менопаузы и андропаузы (EMAS), ежегодно диагностируется более 1,3 миллиона случаев гинекологических онкологических заболеваний. Такие методы лечения, как гистерэктомия, овариоэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, способствуют раннему наступлению менопаузы и возникновению постменопаузального остеопороза у женщин любого возраста из группы риска.

### Эпидемиология

Остеопороз является важной проблемой для здравоохранения, заболеванием страдают более 200 миллионов человек во всем мире. Заболевание чаще встречается у женщин в постменопаузе: в данной группе встречаемость в США и Европе составляет от 25 до 30 %. Увеличение продолжительности жизни обуславливает все большую распространенность остеопороза [3].

Переломы в анамнезе значительно увеличивают риски возникновения новых переломов. Пациенты с низкоэнергетическими переломами в анамнезе имеют более чем 80-процентную вероятность нового перелома. Равно как и у тех, кто имеет в анамнезе вертебральные переломы, риск перелома шейки бедра увеличивается более чем в два раза, а риск перелома дистального отдела предплечья в 1,5 раза.

### Патофизиология

Костный метаболизм представляет собой сложный процесс, при котором происходят одновременно процессы формирования костной ткани (остеобластная активность) и резорбция костной ткани (остеокластная активность). Этот цикл продолжается на протяжении всей жизни и имеет фазы от более активного формирования костной ткани до фаз с повышенной резорбцией.

Весь процесс проходит через непрерывную последовательность фаз резорбции, образования, минерализации костной ткани, за которыми в определенные периоды следует плато. Эти фазы называются этапами моделирования кости.

- *Фаза покоя* отражает неактивную фазу костного метаболизма до начала ремоделирования.

- В результате механической нагрузки и низкого уровня кальция формируются микропереломы в кости, которые запускают *фазу активации*. В этой фазе преостеокласты привлекаются

к участкам ремоделирования и образуют многоядерные остеокласты.

- Затем активируются RANKL и M-CSF, способствующие прикреплению остеокластов к поверхности кости. Начинается *фаза резорбции*, остеокласты разрушают костную ткань, что приводит к высвобождению факторов роста в матриксе, затем наступает апоптоз, запрограммированная гибель клеток.

- В результате формируется резорбционная ямка, далее идет процесс удаления активированных макрофагов и переход в *фазу формирования костной ткани*. Коллагеновая матрица (остеоид) откладывается в костную ямку и заполняет пустоты в кости.

- *Полная минерализация матрикса костной ткани* занимает примерно три-шесть месяцев, чему способствует секреция остеобластов, которой способствуют повышенная концентрация ионов кальция и фосфора.

Для успешного ремоделирования существующий костный матрикс должен быть полностью удален до образования новой кости.

### Факторы, способствующие развитию остеопороза

Остеопороз вызывается нарушением гормональной активности, особенно у женщин в постменопаузе, у которых снижение уровня эстрогенов оказывает негативное влияние на формирование костной ткани за счет повышения чувствительности к действию паратиреоидного гормона на резорбцию костей. Это может привести к более быстрой потере костной ткани относительно формирования костного матрикса, что приводит к остеопорозу.

Существуют внешние факторы, которые могут способствовать потере костной ткани, включая курение, диету, особенности образа жизни и климата [6, 7, 8].

На молекулярном уровне путь RANK (рецептор-активатор ядерного фактора-κB) и его роль в патогенезе остеопороза могут стать потенциальной мишенью для лечения остеопороза. RANK — это рецептор, экспрессируемый остеокластами и его предшественниками. RANKL — это лиганд, который связывается с рецептором RANK, осуществляет контроль дифференцировки, пролиферации и выживаемости остеокластов.

Использование при ряде заболеваний пероральных глюкокортикостероидов привели к резкому увеличению встречаемости остеопороза. Кортикостероиды снижают концентрацию ионов кальция в периферической крови, что приводит к высвобождению паратиреоидного гормона и быстрой потере костной массы, особенно в первые три месяца терапии кортикостероидами. Это приводит к нарушению в структуре костной ткани из-за повышенной активности остеобластов, которую невозможно измерить или количественно оценить с помощью обычных методов измерения костей, таких как рентгеновская денситометрия.

### Гистопатология

Основным нарушением в костной ткани при остеопорозе является трабекулярное истончение с формированием дефектов трабекул в результате гиперактивности остеокластов в кости [9].

### Клиническая картина

Остеопороз не имеет специфических клинических признаков и симптомов, если отсутствуют переломы. Пациенты могут жаловаться на боли в костях (бедрах и стопах), но эта боль является скорее симптомом остеомалации.

Наиболее частые проявления остеопороза: переломы позвоночника, переломы шейки бедра (около 15 % женщин) и переломы дистального отдела лучевой кости [10]. Переломы позвоночника часто диагностируются случайным образом при визуализации позвоночника, поскольку большинство из них протекают бессимптомно.

Некоторые переломы обнаруживаются на рентгенограммах, особенно часто при рентгенографии позвоночника. Однако могут быть сопутствующие признаки болевого синдрома, снижения роста, симптомы сдавления спинного мозга, инвалидизация при переломах шейки бедра. Нарушения походки также могут возникать в результате снижения мышечного тонуса и саркопении (потеря мышечной массы).

Наиболее распространенными являются переломы шейки бедра, за которыми следуют переломы позвонков. Наиболее часто встречаемыми переломами при остеопорозе являются: переломы предплечья (80 %), плечевой кости (75 %), шейки бедренной кости (70 %) и переломы позвоночника (58 %). Переломы шейки

бедря ассоциированы с хроническим болевым синдромом, инвалидностью, снижением активности и самостоятельности пациентов, низким качеством жизни.

По сравнению с переломами шейки бедра переломы позвоночника ассоциированы с восьмикратным увеличением смертности. Они также приводят к возникновению хронического болевого синдрома высокой интенсивности, снижению роста, деформациям позвоночника, кифозу и даже снижению функции легких. Наличие переломов позвоночника увеличивает риск дальнейших переломов позвонков и других переломов. Женщины, перенесшие перелом позвоночника, имеют высокий риск повторных переломов в течение одного-двух лет.

К сожалению, скрининг женщин на остеопороз не получил широкой распространенности, хотя в Соединенных Штатах Америки и Канаде для скрининга рекомендуется определение МПК у женщин в постменопаузе старше 65 лет даже без факторов риска. Существуют различные факторы риска остеопороза, классифицируемые как модифицируемые и немодифицируемые.

Причины остеопороза можно классифицировать на первичные и вторичные. Первичный остеопороз, как правило, связан с возрастными изменениями и возникает из-за изменения гормональной активности и особенностей диеты, тогда как вторичный остеопороз является результатом наличия определенных заболеваний и приема некоторых лекарственных препаратов.

### Первичный

Основные причины остеопороза можно разделить на тип 1 и тип 2.

- Первичный остеопороз 1-го типа является результатом гормональных изменений, происходящих у женщин в постменопаузе, под влиянием изменения баланса уровней эстрогена и прогестерона, которые ответственны за поддержание баланса активности остеобластов и остеокластов. Эстроген регулирует активность остеокластов, а прогестерон — остеобластов. Данный тип остеопороза обычно возникает через 10–15 лет после наступления менопаузы, чаще встречается в возрастной группе 50–70 лет. Из-за снижения уровня эстрогена у женщин в постменопаузе потеря костной массы происходит интенсивнее, чем образова-

ние костной ткани. Самое распространенное название данного типа остеопороза — постменопаузальный.

- Первичный остеопороз 2-го типа также называют сенильным остеопорозом, как правило, возникает в результате хронического дефицита кальция в пище или в результате действия факторов, влияющих на метаболизм кальция, таких как гиперпаратиреоз. При данном типе остеопороза скорость обновления костной ткани намного ниже, чем при остеопорозе. Заболевание чаще встречается у женщин, характерна высокая частота переломов шейки бедра.

### Вторичный

Некоторые заболевания усиливают ремоделирование костной ткани, что приводит к изменению или нарушению процесса формирования кости. В результате происходит потеря костной массы как следствие дисбаланса из-за образования и потери костной ткани. Заболеваниями, способствующими возникновению остеопороза, являются гиперпаратиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет, талассемия, множественная миелома, мальабсорбция кишечника, лейкопения, заболевание печени, метастатическое заболевание костей, синдром Кушинга, акромегалия и синдром Марфана.

Лекарственными препаратами, способствующими возникновению вторичного остеопороза, являются антациды, содержащие алюминий, гепарин, противосудорожные препараты, левотироксин и глюкокортикостероиды.

Помимо вышеупомянутых причин, ниже перечислены факторы риска развития остеопороза.

**Немодифицируемые факторы риска включают:**

- 1) переломы в анамнезе или переломы у родственника первой степени родства;
- 2) белая раса;
- 3) пожилой возраст/деменция/старческая астения;
- 4) женский пол.

**Модифицируемые факторы риска:**

- 1) курение;
- 2) низкий ИМТ;
- 3) ранняя менопауза (до 45 лет) или двусторонняя овариэктомия и длительная пременопаузальная аменорея (более года);
- 4) низкое потребление кальция с пищей;

- 5) алкоголизм;
- 6) падения в анамнезе;
- 7) недостаточная физическая активность [11; 12].

Тщательный сбор анамнеза обязателен для выявления факторов риска остеопороза и остеопоротических переломов. Заболевания, в том числе ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), бронхиальная астма и ревматические заболевания, такие как гигантоклеточный артериит, полимиалгия и другие, при использовании кортикостероидов в течение длительного времени являются вторичными факторами риска остеопороза. Риски падений у пожилых пациентов включают нарушение равновесия, снижение мышечной силы, прием лекарств с седативным эффектом, нарушения зрения или слуха [13; 14].

### Лабораторная диагностика

Обследование должно включать общий анализ крови, определение уровня электролитов сыворотки, кальция, фосфора, альбумина, общего белка, функции почек и печени. Кроме того, необходима оценка гормональной активности щитовидной железы и уровня 25-гидроксивитамина D. К маркерам ремоделирования костной ткани относятся сывороточная щелочная фосфатаза (ЩФ) и костно-специфическая ЩФ. Сывороточный остеокальцин (специфический маркер функции остеобластов), сывороточный проколлаген типа I или сывороточные карбоксиконцевые перекрестные связи коллагена (СТХ) (маркер резорбции кости) используются в качестве маркеров ответа на лечение.

При выявлении отклонений в лабораторных анализах требуется проведение дальнейшей диагностики у пациента таких заболеваний, как глютеновая энтеропатия, злокачественные новообразования и множественная миелома. Следует диагностировать нарушения всасывания кальция и витамина D. Гормональные нарушения, такие как синдром Кушинга и нарушения функции паращитовидных желез, также важны при диагностике остеопороза.

### Инструментальная диагностика

#### Оценка риска переломов

Инструмент оценки риска переломов (FRAX) оценивает десятилетний риск переломов, особенно шейки бедренной кости и других перело-

мов, характерных для остеопороза. При оценке FRAX учитываются возраст, семейный анамнез, статус курения, употребление глюкокортикостероидов, ревматоидный артрит в анамнезе и минеральную плотность шейки бедра.

#### Рентгенография

Простой Rg-снимок позволяет заподозрить снижение плотности костной ткани, которое является предиктором остеопении или остеопороза, но не может быть методом установления диагноза остеопороза. Изменения на обзорной рентгенограмме, характерные для остеопении и клиновидная деформация позвонков, могут указывать на высокий риск переломов в будущем.

#### Рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия (DEXA)

Наиболее распространенным тестом, используемым для оценки костной ткани и позволяющим установить диагноз остеопороза, является оценка плотности костей DEXA. Это рентгенологический диагностический тест, результат которого классифицируется по критериям T и Z. Критерий T представляет собой показатель оценки плотности костей пациента по сравнению с более молодой возрастной группой и оценивает риск переломов, тогда как Z-критерий измеряет плотность костей относительно той же возрастной группы. В большинстве руководств T-критерий используется в качестве стандартного подхода для оценки риска переломов и лечения. Показатель T выше  $-1$  соответствует норме, показатель от  $-1,0$  до  $-2,5$  классифицируется как остеопения, показатель меньше  $-2,5$  позволяет диагностировать остеопороз. Эти числовые значения являются стандартными отклонениями сравнения [15]. Важно отметить, что T-критерий является просто клиническим ориентиром для лечения и иногда может варьироваться от случая к случаю, например, пациенту, принимающему стероиды более шести месяцев и, как ожидается, какое-то время предлагается лечение с T-показателем всего  $-1,5$ , в то время как молодой женщине с глютеновой болезнью и нарушением всасывания витамина D с T-показателем  $-2,8$  можно не предлагать бисфосфонаты до устранения обратимых причин.

### *Диагностика с использованием методов визуализации*

Помимо сканирования DEXA, другие инструментальные методы могут использоваться для установления этиологии перелома, включая патологические и вторичные переломы при злокачественных новообразованиях. К ним относятся обзорная рентгенография, КТ (компьютерная томография), МРТ и сканирование костей (сцинтиграфия). Использование маркеров ремоделирования костной ткани используется для оценки эффективности терапии. Они не могут использоваться как единственный метод оценки эффективности антиостеопоретической терапии, но они могут быть полезны в сложных случаях у пациентов, когда одного сканирования DEXA может быть недостаточно для принятия решения о необходимости коррекции медикаментозной терапии.

### **Терапия остеопороза**

Лечение остеопороза у женщин включает изменение образа жизни и назначение медикаментозной терапии. Целями лечения являются снижение риска переломов, коррекция сопутствующих заболеваний, способствующих прогрессированию остеопороза.

#### *Немедикаментозная терапия*

- Настоятельно рекомендуется бросить курить, так как курение тесно связано с потерей костной массы.

- Рекомендуются рутинные упражнения по 30 минут в день три-четыре раза в неделю, которые улучшают минеральную плотность костей (МПКТ) [17]. Но положительное влияние упражнений на МПК может быть обратимым при прекращении упражнений, поэтому не менее важно долгосрочное соблюдение режима. Разнообразные упражнения продемонстрировали пользу для улучшения здоровья костей, но наиболее эффективным типом упражнений для улучшения МПК шейки бедренной кости являются высокоинтенсивные упражнения без весовой нагрузки, такие как прогрессивная силовая тренировка с отягощениями для нижних конечностей, и наиболее эффективные упражнения для позвоночника — это комбинированная программа упражнений [17].

- Одним из направлений терапии остеопороза является адекватное потребление кальция и вита-

мина D с пищей. Если женщина не получает около 1200 мг кальция в день с пищей, ей следует ежедневно принимать препараты кальция или увеличить потребление продуктов, богатых кальцием — молочные продукты, включая молоко, творог, йогурт и т. д. Ежедневная доза препаратов кальция составляет от 500 мг до 1000 мг в день.

Прием витамина D также является важной частью лечения. Ежедневная доза витамина D при нормальном уровне в крови составляет от 400 МЕ до 800 МЕ в день, но доступны другие режимы дозирования при диагностированных дефиците и недостаточности витамина D.

Еще одним важным аспектом лечения остеопороза является снижение риска падений. Все пациенты из группы риска должны быть информированы о способах предотвращения падений и им должна быть оказана адекватная помощь для предотвращения падений и последующих переломов.

#### *Медикаментозная терапия*

После восполнения дефицитов и назначения адекватных поддерживающих доз препаратов кальция и витамина D возможно назначение антиостеопоретической терапии.

Согласно рекомендациям Международного фонда остеопороза (IOF), фармакологическая терапия начинается в любом из трех случаев:

- 1) пациенты с переломом шейки бедра или позвоночника в анамнезе;

- 2) T-критерий меньше или равен  $-2,5$  для шейки бедра или позвоночника;

- 3) T-показатель от  $-1$  до  $-2,5$  с десятилетней вероятностью перелома шейки бедра более 3 % или вероятностью более 20 % основных переломов, ассоциированных с остеопорозом.

#### *Терапия первой линии*

Бисфосфонаты по-прежнему считаются препаратами первой линии для лечения остеопороза, могут применяться перорально или внутривенно, наиболее распространенными из них являются алендроновая кислота, ризедрановая кислота, ибандроновая кислота и золедроновая кислоты.

Хотя точный механизм действия неизвестен, целесообразность их применения основана на высоком сродстве к гидроксиапатиту (компоненту минерального матрикса кости) и возможности ингибирования FPP (фарнезилпиروفосфатсинтазы),

фермента, предотвращающего образование сигнальных белков остеокластов, снижающих резорбцию кости и обмен в костной ткани.

Дозировка и способ введения бисфосфонатов зависят от конкретного препарата и механизма его действия (немедленное высвобождение или отсроченное высвобождение).

- Наиболее часто используемые пероральные бисфосфонаты: алендроновая кислота, обычно назначается в дозе 70 мг один раз в неделю, а ризедроновая кислота — в дозе 35 мг в неделю.

- Доступны несколько режимов приема бисфосфонатов от ежедневного до ежемесячного дозирования, но большинство пациентов предпочитают принимать пероральные бисфосфонаты один раз в неделю.

- Пероральные бисфосфонаты следует принимать натощак, по крайней мере, за полчаса до первого приема пищи, запивая не менее чем 250 мл воды, чтобы предотвратить побочные эффекты со стороны ЖКТ.

- Золендроновую кислоту вводят внутривенно 5 мг один раз в год или один раз в два года. Продолжительность лечения обычно составляет минимум от трех до пяти лет, после чего пациенты должны быть тщательно обследованы на предмет дальнейшего применения группы препаратов и должна быть рассмотрена возможность перерыва в приеме, «лекарственные каникулы». Понятие «лекарственных каникул» относится только к женщинам с остеопорозом без низкоэнергетических переломов в анамнезе.

- Женщинам с наличием низкоэнергетических переломов в анамнезе и с высоким риском переломов следует продолжать терапию в течение максимум десяти лет [18].

Пациентам с нарушениями моторики пищевода, включая грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, и пациентам, перенесшим операции шунтирования желудка по Ру, пероральные бисфосфонаты противопоказаны, но можно рассмотреть возможность внутривенного введения золендроновой кислоты.

Поскольку период полураспада препарата составляет более десяти лет, он может оставаться в тканях организма в течение нескольких лет даже после прекращения приема. Побочные эффекты терапии бисфосфонатами включают транзиторную гипокальциемию, боль в костях, нарушения со стороны органов зрения и печени, особенно

серьезны побочные эффекты в виде остеонекроза челюсти и атипичные переломы бедренной кости после длительного применения [19].

#### *Другие фармакологические методы лечения*

- Пациентам с непереносимостью или противопоказаниями к бисфосфонатам можно назначать терапию деносумабом, который предпочтительнее у пациентов с нарушениями функцией почек [20]. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывает RANKL, предотвращая активацию RANKL, рецептора на поверхности остеокластов. Это уменьшает резорбцию костей и способствует увеличению плотности костной ткани [21]. Деносумаб можно вводить подкожно в дозе 60 мг один раз в шесть месяцев, он показал большую эффективность, чем группа бисфосфонатов: увеличение плотности костной ткани без достижения уровня плато, которое происходит при терапии бисфосфонатами. Недостаток терапии деносумабом проявляется в снижении МПК при резком отказе от продолжения антиостеопоретической терапии. Это диктует необходимость введения бисфосфонатов (золендроновой кислоты) в течение 1 или 2 лет после окончания терапии деносумабом.

- Анаболические препараты, такие как терипаратид (паратиреоидный гормон или аналог белка, родственного паратиреоидному гормону) и ромозумаб (моноклональные антисклеростиновые антитела) показаны женщинам в постменопаузе сочень высоким риском перелома. Т-показателем менее  $-3,5$  или Т-критерий менее  $-2,5$  в сочетании с множественными остеопоротическими переломами в анамнезе. Терипаратид необходимо вводить подкожно ежедневно, тогда как ромозумаб вводят один раз в месяц. Также эти препараты назначают пациентам, у которых другие методы лечения оказались неэффективными или у которых имеются гормональные нарушения, особенно гиперфункция паращитовидных желез [22]. Продолжительность лечения составляет от восемнадцати месяцев до двух лет [23].

- Ралоксифен (селективный модулятор рецепторов эстрогена — SERM) менее эффективен, чем бисфосфонаты, обычно применяются у женщин в постменопаузе, которые не переносят терапию бисфосфонатами или деносумабом и имеют повышенный риск рака молочной железы.

• Заместительная гормональная терапия эстрогенами может быть рекомендована женщинам в постменопаузе менее чем через десять лет после возникновения менопаузы, с низким риском тромбоза глубоких вен, особенно тем, кто не отказывается от терапии или не переносит терапию бисфосфонатами или деносумабом [24].

### Хирургическое лечение

Пациентов, которым фармакологическое лечение не помогло, особенно при высоком риске переломов позвоночника, хирургические могут быть полезны для предотвращения переломов и купирования болевого синдрома. Два самых распространенных из них:

• кифопластика — методика, при которой баллон надувается и вводится хирургическим путем, а затем, после сближения фрагментов сломанной кости вводится материал для ее укрепления и стабилизации;

• вертебропластика — включает в себя введение цементного материала непосредственно в разрушенное тело позвонка при нестабильных переломах, для предотвращения дальнейшей деформации и снижения роста. Отличие от кифопластики состоит в том, что не требуется манипуляций с фрагментами сломанной кости перед введением.

Как и все хирургические процедуры, они имеют риски неблагоприятных исходов: миграция костного цемента, сохранение болевого синдро-

ма, аллергические реакции на костный цемент, возникновение инфекционных осложнений, паралич или, в редких случаях, легочная эмболия.

### Дифференциальный диагноз

Переломы, особенно позвоночника и атипичные переломы, требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики, особенно в молодом возрасте. Требуется исключение таких заболеваний, как лейкозы, лимфомы, меланомы, любые метастатические злокачественные новообразования, особенно молочных желез и яичников.

Другими заболеваниями, заслуживающими внимания, являются врожденные нарушения обмена веществ, генетические нарушения, гемоцистинурия, серповидно-клеточная анемия, мастоцитоз, болезнь Педжета, гиперпаратиреоз и цинга.

### Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный при диагностике на ранних стадиях и раннем начале лечения остеопороза. Однако при обнаружении на поздних стадиях, особенно после переломов шейки бедра, смертность пациентов увеличивается на 10–15%, особенно у женщин в возрасте 80 лет и старше. Из-за высокой распространенности заболевания требуется ранняя диагностика и назначение эффективного лечения, а также работа по профилактике остеопороза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Trevisan C., Alessi A., Girotti G., Zanforlini B M., Bertocco A., Mazzochin M., Zoccarato F., Piovesan F., Dianin M., Giannini S., Manzato E., Sergi G. The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom.* 2020 Jul — Sep;23(3):381–389.
2. Mitek T., Nagraba Ł., Deszczyński J., Stolarczyk M., Kuchar E., Stolarczyk A. Genetic Predisposition for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1211:17–24.
3. Hiligsmann M., Cornelissen D., Vrijens B., Abrahamsen B., Al-Daghri N., Biver E., Brandi M.L., Bruyère O., Burlet N., Cooper C., Cortet B., Dennison E., Diez-Perez A., Gasparik A., Grosso A., Hadji P., Halbout P., Kanis J. A., Kaufman J M., Laslop A., Maggi S., Rizzoli R., Thomas T., Tuzun S., Vlaskovska M., Reginster J. Y. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int.* 2019 Nov;30(11):2155–2165.
4. Afkhami-Ardekani O., Afkhami-Ardekani A., Namiranian N., Afkhami-Ardekani M., Askari M. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in adult population of yazd — The sun province in center of Iran. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Sep — Oct;13(5):2843–2847.
5. Cher E. W. L., Allen J. C., Howe T. S., Koh J. S. B. Comorbidity as the dominant predictor of mortality after hip fracture surgeries. *Osteoporos Int.* 2019 Dec;30(12):2477–2483.
6. Dardonville Q., Salguiero E., Rousseau V., Chebane L., Faillie J. L., Gautier S., Montastruc J.L., Carvajal A., Bagheri H. Drug-induced osteoporosis/osteomalacia: analysis in the French and Spanish pharmacovigilance databases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Dec;75(12):1705–1711.



7. Das M., Cronin O., Keohane D. M., Cormac E. M., Nugent H., Nugent M., Molloy C., O'Toole P. W., Shanahan F., Molloy M. G., Jeffery I. B. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 01;58(12):2295–2304.
8. Stoffers I. E., de Vries M. C., Hannema S. E. Physical changes, laboratory parameters, and bone mineral density during testosterone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med*. 2019 Sep;16(9):1459–1468.
9. Kim H. A., Lee H. Y., Jung J. Y., Suh C. H., Chung Y. S., Choi Y. J. Trabecular Bone Score Is a Useful Parameter for the Prediction of Vertebral Fractures in Patients With Polymyalgia Rheumatica. *J Clin Densitom*. 2020 Jul — Sep;23(3):373–380.
10. Svedbom A., Hernlund E., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., McCloskey E. V., Jönsson B., Kanis J. A., EU Review Panel of IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8:137.
11. van Dort M. J., Driessen J. H. M., Geusens P., Romme E. A. P. M., Smeenk F. W. J. M., Wouters E. F. M., van den Bergh J. P. W. Vertebral bone attenuation in Hounsfield Units and prevalent vertebral fractures are associated with the short-term risk of vertebral fractures in current and ex-smokers with and without COPD: a 3-year chest CT follow-up study. *Osteoporos Int*. 2019 Aug;30(8):1561–1571.
12. Thomasius F., Hadji P. [Influence of hormone or hormone replacement therapy on bone healing]. *Unfallchirurg*. 2019 Jul;122(7):512–517.
13. Adhikary S., Kothari P., Choudhary D., Tripathi A. K., Trivedi R. Glucocorticoid aggravates bone micro-architecture deterioration and skeletal muscle atrophy in mice fed on high-fat diet. *Steroids*. 2019 Sep;149:108416.
14. Osteoporosis, Childhood Bullying, Rheumatoid Arthritis, Diabetes Counseling, Inhaled Steroids. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 15;99(6):356.
15. Löffler M. T., Jacob A., Valentinitzsch A., Rienmüller A., Zimmer C., Ryang Y. M., Baum T., Kirschke J. S. Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. *Eur Radiol*. 2019 Sep;29(9):4980–4989.
16. Gutierrez-Buey G., Restituto P., Botella S., Monreal I., Colina I., Rodríguez-Fraile M., Calleja A., Varo N. Trabecular bone score and bone remodelling markers identify perimenopausal women at high risk of bone loss. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep;91(3):391–399.
17. Howe T. E., Shea B., Dawson L. J., Downie F., Murray A., Ross C., Harbour R. T., Caldwell L. M., Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 06;(7):CD000333.
18. Eastell R., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 01;104(5):1595–1622.
19. Sun Z. W., Li Z. Y., Yu D., Zhu J. Y., Zhang Y. D., Zhu X. M. [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw complicated with wrist scaphoid osteomyelitis: a case report]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2019 Apr 01;37(2):224–228.
20. Steller D., Herbst N., Pries R., Juhl D., Hakim S. G. Positive impact of Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid. *Sci Rep*. 2019 Jun 05;9(1):8310.
21. Xie B. P., Shi L. Y., Li J. P., Zeng Y., Liu W., Tang S. Y., Jia L. J., Zhang J., Gan G. X. Oleanolic acid inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis via ER alpha/miR-503/RANK signaling pathway in RAW264.7 cells. *Biomed Pharmacother*. 2019 Sep;117:109045.
22. Haider I. T., Simonian N., Saini A. S., Leung F. M., Edwards W. B., Schnitzer T. J. Open-label clinical trial of alendronate after teriparatide therapy in people with spinal cord injury and low bone mineral density. *Spinal Cord*. 2019 Oct;57(10):832–842.
23. Barrionuevo P., Kapoor E., Asi N., Alahdab F., Mohammed K., Benkhadra K., Almasri J., Farah W., Sarigianni M., Muthusamy K., Al Nofal A., Haydour Q., Wang Z., Murad M.H. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 01;104(5):1623–1630.
24. Saeki C., Oikawa T., Kanai T., Nakano M., Torisu Y., Sasaki N., Abo M., Saruta M., Tsubota A. Relationship between osteoporosis, sarcopenia, vertebral fracture, and osteosarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 01;33(5):731–737.

## АВТОРЫ

Дудинская Екатерина Наильевна, кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1а, Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Dudinskaya Ekaterina N., Ph.D. Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1a, Russian Gerontological Research and Clinical Center, 16 1-st Leonova Str, 129226 Moscow, Russia, ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Ильющенко Анна Константиновна, Российский геронтологический научно-клинический центр, Россия, 129226, Москва, улица 1-я Леонова, 16; ORCID: 0000-0002-3544-5347, eLibrary SPIN: 5507-2852, e-mail: anna.savicheva1998@yandex.ru

Ilyushchenko Anna K., Russian Gerontological Research and Clinical Center, 16 1-st Leonova Str, 129226, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-3544-5347, eLibrary SPIN: 5507-2852, e-mail: anna.savicheva1998@yandex.ru

**Д**вадцать девятого ноября ушла из жизни академик Галина Михайловна Савельева. Медицине Галина Михайловна служила более 70 лет. Мудрость, эрудиция, человеколюбие, высокий профессионализм и преданность своему делу — вот основные черты Г. М. Савельевой.

За это время она подготовила 122 кандидата и 37 докторов медицинских наук. Галиной Михайловной Савельевой написано более 550 научных работ, в том числе 17 монографий.

Среди почетных званий Савельевой — Герой Труда Российской Федерации, лауреат Государственной премии СССР, премии мэрии Москвы, премии Правительства Российской Федерации. Заслуженный деятель науки Российской Федерации. Была награждена орденами «Знак Почета», Дружбы и «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Галина Савельева в 1951 году окончила Второй Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова, затем — клиническую ординатуру по акушерству и гинекологии в московской городской клинической больнице № 1. С 1971 года (последнее время находилась в статусе почетной заведующей) руководила кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Параллельно в 2000 году основала и до 2017 года возглавляла кафедру акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ.

Галина Михайловна стояла у истоков перинатологии в нашей стране, ее фундаментальные исследования позволили разработать и внедрить в практику многие современные методы реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Г. М. Савельева создала ведущую отечественную школу акушеров-гинекологов, воспитала многочисленную плеяду замечательных врачей, многие из которых являются ведущими специалистами страны.

Выражаем соболезнование родным, близким, ученикам и коллегам Галины Михайловны.

