



Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы

Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Основным клиническим проявлением остеопороза (ОП) является низкоэнергетичный перелом. Перелом, в свою очередь, ассоциирован с высоким риском инвалидизации и летальности. В связи с этим целью лечения ОП является снижение риска развития переломов. Именно поэтому эксперты из Великобритании в 2019 г. разработали и внедрили в практику систему стратификации риска переломов, на основании которой принимается решение о лечении пациентов с ОП. Так, пациентам с очень высоким риском переломов необходимо безотлагательное назначение анаболической терапии с последующим назначением антирезорбтивных препаратов. Пациентам с высоким риском – назначение антирезорбтивной терапии, а при ее неэффективности – назначение анаболической терапии. Пациентам с низким и промежуточным риском рекомендовано динамическое наблюдение с постоянной переоценкой риска развития переломов. Это заключение полностью изменяет существующую парадигму лечения ОП.

Ключевые слова: Остеопороз, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, антирезорбтивная терапия, анаболическая терапия, стратификация риска переломов.

Для цитирования: Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О. Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 65–73. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-09



Diagnosis and treatment of osteoporosis: a paradigm shift

Lobanova K. G., Ushanova F. O.

Russian national research medical university, ministry of health of Russia, Moscow, Russia.

The main clinical manifestation of osteoporosis is a low-energy fracture. Fracture is associated with a high risk of disability and mortality. Therefore, the aim of osteoporosis treatment is to reduce the risk of fractures. Therefore, experts from the UK in 2019 developed and put into practice a fracture risk stratification system, on the basis of which a decision is made on the treatment of patients with osteoporosis. So patients with a very high risk of fractures need to prescribe anabolic therapy, followed by the appointment of antiresorptive drugs. Patients at high risk – the appointment of antiresorptive therapy, and if it is ineffective, the appointment of anabolic therapy. Patients with low and intermediate risk are recommended dynamic monitoring with constant reassessment of the risk of fractures. This conclusion completely changes the existing paradigm of osteoporosis treatment.

Keywords: Osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, teriparatide, antiresorptive therapy, anabolic therapy, fracture risk stratification.

For citation: Lobanova K. G., Ushanova F. O. Diagnosis and treatment of osteoporosis: a paradigm shift. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 65–73. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-09

Введение

Согласно российским клиническим рекомендациям, остеопороз (ОП) – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к возникновению низкоэнергетичных переломов [1]. Для снижения риска развития низкоэнергетичных переломов в 2019 г. в России была создана служба профилактики повторных переломов – «Прометей». По данным, опубликованным Беловой К. Ю. и соавт., на 10.03.2021 в регистр включены 387 пациентов, из которых 46,25% пациентов имели перелом проксимального отдела бедренной кости, 20,41% – пе-

релом тел позвонков и 16,80% – перелом проксимального отдела плечевой кости [2].

Важно отметить, что наличие перелома в анамнезе увеличивает риск развития повторного перелома на 86% [3]. При этом смертность в течение первого года после перелома шейки бедра достигает 24% [4]. Не менее утешительная статистика касается и пациентов, для которых перелом шейки бедра не был летальным: до 60% таких больных не могут самостоятельно передвигаться или нуждаются в постоянном уходе [5]. Таким образом, своевременная диагностика и адекватное лечение ОП, направленные на предупреждение раз-

вития переломов, являются актуальнейшей проблемой современной эндокринологии.

Классификация остеопороза

В развитии ОП принимают участие как немодифицируемые, так и модифицируемые факторы риска. Факторы риска развития ОП представлены в таблице 1.

Таблица 1.
Факторы риска развития ОП [1, 6]

Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
– генетическая предрасположенность (азиаты, женский пол)	– дефицит витамина D – недостаточное потребление кальция
– возраст	– чрезмерное потребление фосфатов – малоподвижный образ жизни – чрезмерная механическая нагрузка – анаэробные физические упражнения – длительный прием: противосудорожных препаратов, глюкокортикоидов и др. – химиотерапия – позднее менархе – хирургическая или нехирургическая менопауза до 45 лет – нервная анорексия – ожирение – хронический стресс – алкоголизм, курение

В зависимости от доминирования одних или других факторов риска, определяющих ключевую причину развития заболевания, ОП классифицируется на две большие группы: первичный (идиопатический) и вторичный. При этом первичный ОП подразделяется на идиопатический, который поражает костную ткань детей и подростков; постменопаузальный, ассоциированный с периодом постменопаузы, поражающий женщин в возрасте от 50 до 75 лет, и старческий (сенильный), встречающийся, как правило, у лиц старше 75 лет [1, 6].

Вторичный ОП может быть связан с приемом лекарственных препаратов, с эндокринопатиями, ревматологическими заболеваниями и опухолями костей, метастазами в кости и др., однако его распространенность не превышает 5% [6].

Таким образом, в клинической практике наиболее часто встречается постменопаузальный ОП, основными причинами возникновения которого являются дефицит эстрогенов и пожилой возраст, ассоциированные с активацией процессов костной резорбции и потерей костной массы соответственно.

Ремоделирование костной ткани

Костная ткань – динамическая структура, способная к полной регенерации за счет существования последовательно сменяющих друг друга фазы формирования костной ткани и фазы резорбции. Цикличность процессов формирования и резорбции кости называ-

ется костным ремоделированием. Ремоделирование начинается во внутриутробном периоде и продолжается на протяжении всей жизни [6]. Длительность ремоделирования в норме составляет около 200 дней, однако продолжительность данного процесса может быть изменена при патологии. Так, при тиреотоксикозе и первичном гиперпаратиреозе длительность ремоделирования уменьшается до 100 дней, а при тяжелом гипотиреозе или после лечения бисфосфонатами может увеличиваться до 1000 дней [7].

Ремоделирование костной ткани протекает в несколько этапов, осуществляется остеокластами, остеобластами и остеоцитами и контролируется факторами роста (трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF)), активаторами рецепторов ядерного фактора каппа-бета (RANK) и их лигандом (RANKL), остеопротегерином (ОПГ), путем Wnt и гормонами (паратиреоидным гормоном (ПТГ), витамином D, кальцитонином, ГКС) [6].

Полный цикл костного ремоделирования включает в себя фазы резорбции, реверсии, формирования и минерализации. Активация резорбции костной ткани происходит за счет слаженной работы пути RANKL/RANK, который способствует дифференцировке гемопоэтических клеток в остеокласты, основной функцией которых является резорбция костной ткани. Важно отметить, что ключевым звеном активации пути RANKL/RANK являются зрелые остеобlastы, которые на своей поверхности экспрессируют RANKL, связывающийся с мембранным рецептором RANK на мононуклеарных предшественниках остеокластов, превращая преостеокласти в активные остеокласти. Дифференцировка остеокластов ингибируется рецептором-ловушкой ОПГ. Данный белок взаимодействует с RANKL, не давая ему связаться с RANK. Важно отметить, что экспрессия ОПГ, а также RANKL контролируется эстрогенами: эстрогены увеличивают ОПГ и снижают RANKL, тем самым предотвращая бесконтрольную резорбцию костной ткани [7]. Схожими эффектами в отношении ОПГ и RANKL обладает ПТГ: краткосрочное повышение уровня данного гормона в крови увеличивает ОПГ и снижает экспрессию RANKL. Длительное же повышение уровня ПТГ ассоциировано с противоположным эффектом: снижением ОПГ и увеличением экспрессии RANKL на поверхности остеобластов [7].

Таким образом, дефицит эстрогенов и хроническое повышение уровня ПТГ сопровождаются увеличением продолжительности фазы резорбции костной ткани за счет гиперактивации RANKL, поэтому гуманизированное моноклональное антитело против RANKL (деносумаб) по сравнению с бисфосфонатами является предпочтительным в отношении снижения риска переломов, ассоциированных с постменопаузальным ОП и ОП, возникшим на фоне гиперпаратиреоза [6, 8].

Фаза резорбции костной ткани сменяется фазой реверсии, когда остеокласты начинают замещаться клетками-предшественниками остеобластов. Когда предшественники остеобластов полностью превращаются в остеобласти, вытесняя из костного матрикса остеокласты, начинается фаза формирования. Остеобласти активно синтезируют коллаген 1 типа, замуровывая себя в коллагеновые кольца и превращаясь в остеоциты. После образования органического матрикса происходит минерализация костной ткани, после чего следует фаза покоя, сменяющаяся следующим циклом ремоделирования [6].

Контролирует процесс образования остеобластов путь Wnt. Путь Wnt представляет собой комплекс гликопротеинов, запускающих процессы дифференцировки клеток-предшественников за счет активации трансмембранных рецепторов липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типа (LRP5 и LRP6) [7]. Передача сигналов Wnt является основной мишенью для разработки терапевтических агентов, действующих на процессы костного ремоделирования. Одним из наиболее многообещающих терапевтических подходов является инактивация белка склеростина моноклональными антителами, что в свою очередь будет приводить к усилению костеобразования. Дело в том, что склеростин – это белок, который продуцируют остеоциты. Взаимодействие склеростина с LRP5 и с LRP6 приводит к предотвращению костеобразования за счет ингибирования сигналов пути Wnt. Более того, склеростин способен снижать ОПГ и увеличивать RANKL, контролируя активность остеокластов. Таким образом, инактивация белка склеростина ассоциирована как с активацией остеогенеза, так и с ингибированием резорбции костной ткани. В связи с тем, что синтез склеростина увеличивается под действием ГКС и гипергликемии и снижается при гипоэстрогенемии и повышенном уровне ПТГ, моноклональные антитела против склеростина могут быть оправданы в большинстве случаев ОП [6, 9].

В настоящее время проводятся клинические исследования различных препаратов-антител к склеростину: ромосозумаба, блосозумаба и др. Наиболее масштабным исследованием, оценивающим динамику минеральной плотности костной ткани (МПК) и риск переломов на фоне 12-месячной терапии ромосозумабом в дозе 210 мг/3 месяца по сравнению с плацебо у женщин с постменопаузальным ОП является исследование FRAME. Данные 3 фазы исследования показали, что Ромосозумаб был ассоциирован с увеличением МПК по сравнению с плацебо: на 12,3% в поясничном отделе позвоночника (95% ДИ 11,9, 12,6; $p < 0,001$), на 5,2% в бедренной кости (95% ДИ 5,0, 5,5; $p < 0,001$) и на 5,0% в шейке бедренной кости (95% ДИ 4,7, 5,4; $p < 0,001$). Более того, ромосозумаб более эффективно снижал риск переломов по сравнению с плацебо: перелом вне позвоночника (1,4% против 3,0%; $p = 0,004$), новый перелом позвонка (0,4% против

2,1%); $p < 0,001$), перелом бедра (0,2% против 0,6%; $p = 0,092$) [10]. Важно отметить, что исследование STRUCTURE показало, что ромосозумаб превосходит терипартид в отношении увеличения костной массы и прочности кости [11]. В настоящее время препарат одобрен FDA для лечения ОП, внесен в европейские (Великобритания) и американские рекомендации по лечению ОП, но не зарегистрирован на территории РФ.

Диагностика остеопороза

До возникновения перелома ОП долгое время может не диагностироваться в связи с тем, что для данного заболевания не характерны явные клинические закономерности [5]. Возникновение низкоэнергетичного перелома, то есть перелома, возникшего без дополнительной физической силы, само по себе указывает на наличие ОП вне зависимости от значений FRAX и показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) [1].

Возникновение перелома сопряжено с болью, нарушением функции, соответствующей рентгенологической картиной. Однако компрессионные переломы позвоночника длительное время могут не диагностироваться в связи со стертостью клинической картины. Тем не менее, при наличии компрессионного перелома позвоночника можно выделить некоторые специфические признаки ОП. Возможные клинические проявления компрессионного перелома позвоночника представлены на рисунке 1.



- Снижение роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за всю жизнь.
- Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишишь кожи»).
- Расстояние между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев.
- Невозможность полностью распрямиться (появление расстояния от стены до затылка).
- Кифотическая деформация грудной клетки.
- «Выпячивание» живота.

Рисунок 1. Клинические проявления компрессионного перелома позвоночника у лиц с ОП [1, 6]

Принимая во внимание тот факт, что до развития низкоэнергетичного перелома ОП не имеет клинических проявлений, всем пациентам, подозрительным в отношении наличия данного заболевания (особенно женщины в периоде постменопаузы, мужчины старше 50 лет), на этапе сбора анамнеза необходимо оценивать индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX (fracture risk assessment tool) [1].

FRAX – это компьютерный алгоритм, использующийся с 2008 г., который на основании выявления клинических факторов риска оценивает 10-летнюю вероятность перелома бедренной кости и основных патологических переломов (суммарно переломы плечевой

и лучевой костей и тел позвонков) [12]. Ключевыми факторами риска ОП, которые анализируются алгоритмом FRAX, являются предшествующий перелом, перелом бедра у родителей, курение, прием ГКС, алкоголизм, наличие ревматоидного артрита и некоторых других причин вторичного ОП (сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), мальабсорбция, цирроз печени, гипотиреоз и др.). Также алгоритмом учитываются пол, возраст, ИМТ, значение МПК бедренной кости, трабекулярный костный индекс (ТКИ) [13].

Стоит отметить, что в последние годы алгоритм FRAX совершенствуется. Так, например, если раньше с помощью алгоритма можно было определить низкий, средний и высокий риск развития перелома, на основании которого определялись необходимость проведения денситометрии и инициация лечения, то в соответствии с последними данными, опубликованными Британской Национальной Группой по ОП (UK National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)), градация риска включает в себя «очень высокий риск», требующий безотлагательной анаболической терапии [14].

Несмотря на то, что необходимость использования алгоритма FRAX на этапе скрининга прописала в алгоритмах 80 стран мира, данный калькулятор имеет некоторые ограничения: не учитывает дозу ГКС, наличие СД 2 типа и выраженность гипергликемии, не используется у детей и подростков, а также у лиц, получающих противоостеопоротическую терапию. Именно поэтому в течение последних лет активно разрабатываются новые калькуляторы. Примерами таких алгоритмов могут служить инструмент Garvan (разработан для населения Австралии) и инструмент Qfracture (разработан для населения Великобритании) [14]. В настоящее время оба калькулятора имеют ограничения, поскольку они не адаптированы для популяций, отличных от тех, которые включены в их разработку. Необходимы дополнительные доказательства, подтверждающие или отвергающие их широкое применение.

Клинически более оправданным является корректировка значения вероятности перелома бедренной кости и основных патологических переломов при анализе результатов, полученных с помощью FRAX. Так, в алгоритме FRAX в графе «прием ГКС» предполагается, что доза преднизолона составляет 2,5–7,5 мг. Именно поэтому экспертной группой ВОЗ рекомендовано увеличивать полученное значение риска перелома при приеме преднизолона (и других препаратов в пересчете на преднизолон) в более высоких дозах: увеличить риск переломов на 15% для больших остеопоротических переломов и на 20% для риска переломов бедра [14, 15]. Например, риск перелома бедра, оцениваемый в 2,0% по результатам FRAX, должен быть увеличен до 2,4%, если доза преднизолона у пациента превышает 7,5 мг/сут. Также при наличии у пациента СД 2 типа целесообразно в графе «ревматоидный артрит» указать «да» [16]. Однако данная манипуляция может

применяться только в том случае, если ревматоидный артрит и СД 2 типа не существуют у одного и того же пациента.

Таким образом, несмотря на то, что результаты FRAX помогают стратифицировать риск переломов и определять точку терапевтического вмешательства, не стоит пренебрегать проведением денситометрии с расчетом ТКИ. С одной стороны, МПК бедренной кости, а также значение ТКИ, полученные при помощи денситометрии, могут указываться во FRAX и улучшать результаты калькулятора. Так, согласно экспертной группе из Великобритании, в случае, если значению денситометрии не соответствуют показатели FRAX, то FRAX следует пересчитать с включением результатов МПК шейки бедра и ТКИ. При этом важно отметить, что ТКИ является независимым о МПК показателем [14]. С другой стороны, на основании данных денситометрии оценивается эффективность проводимого лечения, тогда как FRAX не рекомендуется в качестве инструмента для поэтапного контроля заболевания [13, 14].

Что касается маркеров костной резорбции и костеобразования, то их исследование с целью диагностики ОП не одобрено, так как в настоящее время отсутствует стандартизированная модель диагностики маркеров костного обмена в крови и моче, и имеется множество факторов, влияющих на уровень данных показателей (пол, возраст, этническое происхождение) [1, 14, 18]. Тем не менее, уровни маркеров костного метаболизма могут предсказывать скорость потери костной массы у женщин в периоде постменопаузы или у женщин, получающих лечение по поводу рака молочной железы [14]. Более того, верхненормальные значения С-концевого телопептида коллагена I-го типа (P1NP) в крови следует рассматривать как дополнительный фактор для инициации остеопоротической терапии у женщин с остеопенией, находящихся в периоде постменопаузы [19, 20]. Также маркеры костного метаболизма целесообразно исследовать пациентам до и через 3 месяца после инициации лечения с целью ранней оценки эффективности проводимой терапии. При этом для оценки эффективности антирезорбтивной терапии целесообразно исследовать маркеры резорбции костной ткани (например, С-концевой телопептид в крови), а для оценки эффективности анаболической терапии – маркеры костеобразования (например, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови) [1, 14, 18].

Также всем пациентам с подозрением на наличие ОП или с установленным ОП целесообразно проведение клинического и биохимического анализов крови, которые помогают исключить наличие вторичного ОП и определить противопоказания для назначения тех или иных остеопоротических препаратов. Так, при первичном ОП клинический анализ крови не имеет

специфических изменений. В то же время, диагностированные на основании клинического анализа крови активное воспаление, выраженное повышение СОЭ или анемия могут являться причинами вторичного ОП (ревматологические заболевания, онкологические заболевания, в том числе множественная миелома), требующего активного лечения основной патологии [17].

Более того, всем пациентам с наличием ОП целесообразно исследование альбумина, кальция общего с расчетом скорректированного по альбумину кальция, фосфора, магния, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, глюкозы, исследование активности щелочной фосфатазы, уровня ПТГ. Дело в том, что значения СКФ, глюкозы, ПТГ позволяют исключить такие причины вторичного ОП, как хроническая болезнь почек, СД, ПГПТ. Более того, минеральные нарушения и повышение щелочной фосфатазы могут являться ориентирами в выборе противоостеопоротической терапии. Так, гипокальциемия – противопоказание для назначения бисфосфонатов и деносумаба. Гиперкальциемия и повышение ЩФ – противопоказание для назначения терипартида. Снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² – противопоказание для приема бисфосфонатов и терипартида. Важно, что деносумаб может быть использован на любой стадии ХБП [6, 17].

Таким образом, современная диагностика ОП основана на комплексной оценке факторов риска ОП, значениях МПК (в особенности, бедренной кости) и ТКИ, полученных при проведении декситометрии. К дополнительным методам диагностики относят общеклинический и биохимический анализы крови, позволяющие исключить наличие вторичного ОП. Оценку маркеров костной резорбции и костеобразования целесообразно использовать в качестве ранних маркеров эффективности проводимого лечения.

Различные подходы к градации риска остеопоротических переломов

Появляется все больше данных о том, что стратификация лечения в соответствии с исходным риском развития перелома существенно улучшит качество медицинской помощи больным ОП. Дело в том, что выявление наиболее уязвимых в отношении риска развития перелома пациентов позволит оптимизировать тактику ведения и устраниить имеющийся пробел в лечении ОП. Так, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам ОП и остеоартрита (ESCEO) впервые в 2019 г. опубликовало рекомендации по стратификации лечения ОП в зависимости от риска развития перелома. Отличительной особенностью данных рекомендаций было то, что эксперты заявили: пациентам с очень высоким риском переломов целесообразно назначать анаболическую терапию (терипартид, абапартид или ромосозумаб) с последующим переходом на антирезорбтивную терапию для поддержания прироста МПК и снижения риска

переломов [21]. Эта рекомендация имеет сильную доказательную поддержку. Так, в ряде исследований было показано, что анаболическая терапия по сравнению с антирезорбтивной терапией демонстрирует более быстрое и выраженное снижение риска переломов [22, 23]. Однако внедрение данной рекомендации в клиническую практику сопряжено с некоторыми трудностями. Во-первых, как выявить пациента с очень высоким риском? Во-вторых, какой анаболический препарат выбрать? И, в-третьих, какая должна быть продолжительность анаболической терапии и последующей антирезорбтивной терапии? [24].

Что касается выявления группы лиц, имеющих очень высокий риск перелома, то в настоящее время эксперты разных стран не имеют единого решения данного вопроса. Так, эксперты ESCEO и эксперты Международного Фонда ОП (International Osteoporosis Foundation (IOF)) рекомендуют проводить градацию риска переломов на основании значений FRAX: 10-летняя вероятность большого остеопоротического перелома у человека по данным FRAX превышает абсолютный риск (точку терапевтического вмешательства) не менее, чем на 20% (в 1,2 раза) [25, 26, 27]. Аналогичный подход прописан в рекомендациях Британской национальной группы по ОП [14]. Эндокринное общество США использует комплексный подход, основанный на совокупности двух признаков: наличие низкоэнергетического перелома в анамнезе и значение Т-критерия $\leq -2,5$ или наличие множественных переломов позвоночника [18]. В отечественных рекомендациях отсутствует четкое определение термина «очень высокий риск перелома» [1]. Градация риска переломов на умеренный и высокий риск, предложенная Экспертной группой Российской ассоциации по остеопорозу в 2019 г., представлена в таблице 2 [28].

Таблица 2.
Градация риска переломов, предложенная
Экспертной группой Российской ассоциации по
остеопорозу в 2019 г. [28].

Умеренный риск переломов	Высокий риск переломов
Отсутствуют переломы в анамнезе (Т-критерий $< -2,5$ SD или 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX выше порога вмешательства).	В анамнезе перелом позвонка, проксимального отдела бедренной кости, два и более перелома костей периферического скелета при любом значении МПК и любой величине FRAX.
В анамнезе один низкоэнергетический перелом (кроме перелома позвонка или проксимального отдела бедренной кости) (Т-критерий $> -2,5$ SD или 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30%).	Перелом любой локализации + Т-критерий $\leq -2,5$ CO или 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX $\geq 30\%$.

Таким образом, очевидно, что в настоящее время нет единого мнения о способе выявления лиц, имеющих очень высокий риск переломов. Однако стоит предположить, что наличие низкоэнергетичного перелома позвонка или проксимального отдела бедра или наличие множественных переломов в анамнезе, значение Т-критерия $\leq -2,5$ и значения 10-летнего риска основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30% определяют пациента в группу очень высокого риска развития перелома, что требует немедленного назначения анаболической терапии.

Классический подход к лечению пациентов с остеопорозом

Классический подход к лечению пациентов с ОП базируется, прежде всего, на определении риска развития перелома, определяемого на основании наличия или отсутствия низкоэнергетичного перелома в ана-

мнезе, значений МПК и значений 10-летнего риска основных остеопорозных переломов по FRAX. При этом смена терапии в случае ее неэффективности/непереносимости производится от таблетированных к парентеральным бисфосфонатам или деносумабу и затем к анаболической терапии [28]. Важно отметить, что в Российской Федерации терипаратид введен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных агентов, поэтому препарат назначается по решению врачебной комиссии как дорогостоящее лечение на 24 месяца. В связи с этим, если в мировой практике оправданно использование терипаратида у лиц с тяжелым ОП с наличием низкоэнергетичных переломов тел позвонков в анамнезе вне зависимости от значений МПК, то в России, как правило, терипаратид назначается при неэффективности/непереносимости альтернативной терапии [1]. Классическая схема лечения ОП представлена на рисунке 2.

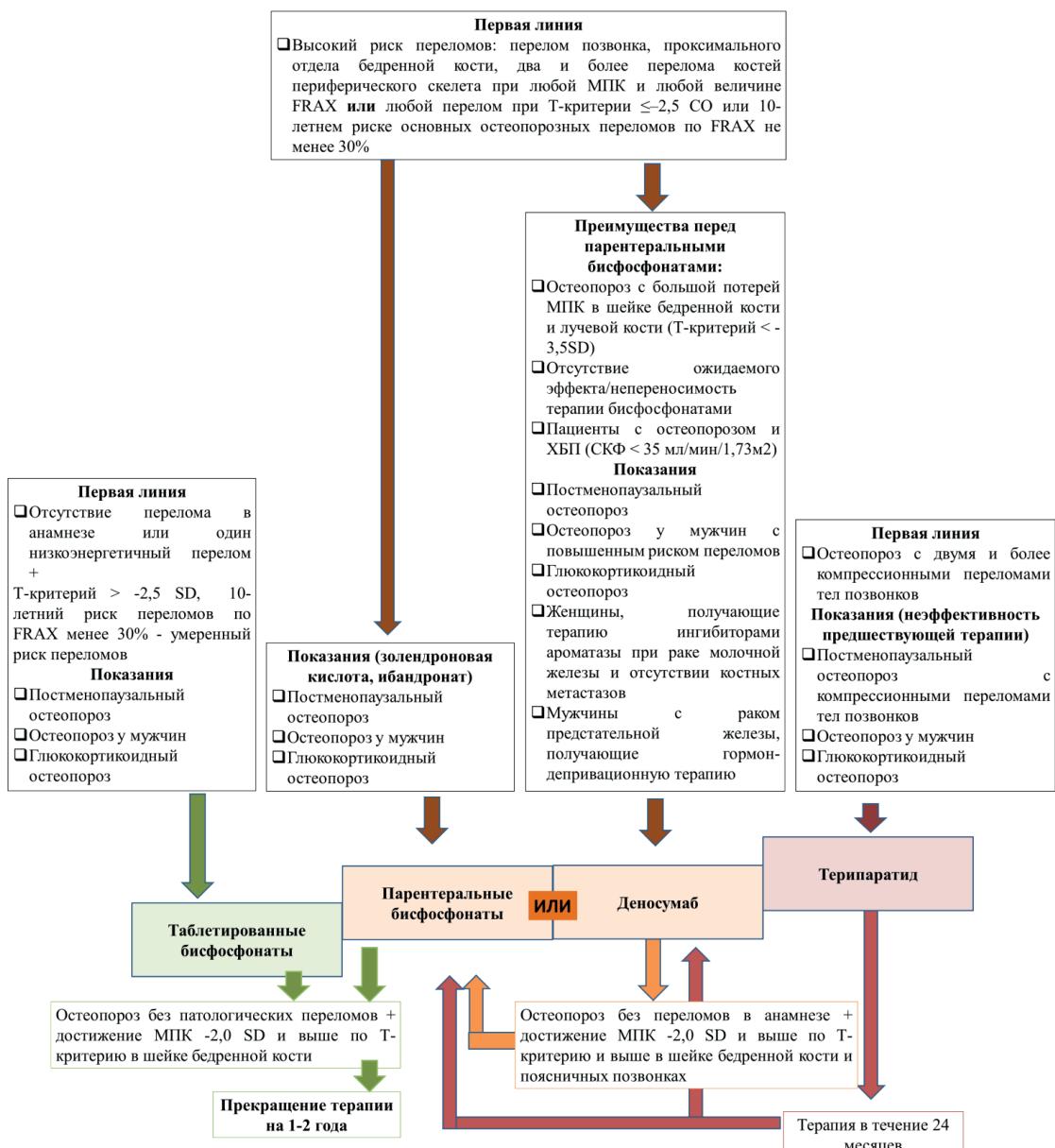


Рисунок 2. Классическая схема лечения ОП [1, 28]

Примечание: 1. Подразумевается, что всем пациентам назначаются кальций в дозе 500–1000мг/сутки и колекальциферол в дозе не менее 800 МЕ/сутки (в зависимости от уровня кальция и 25-ОН-витД в крови) [1]. 2. В случае неэффективности/непереносимости предшествующей терапии смена лекарственных препаратов, как правило, проводится от таблетированных бисфосфонатов к парентеральным бисфосфонатам или деносумабу. В случае неэффективности/непереносимости антирезорбтивной терапии назначается терапаратид.

Однако часто в клинической практике старт и смена терапии производятся с учетом пожеланий пациента (ввиду высокой стоимости/недоступности лекарственных агентов). При этом не учитывается градация тяжести ОП и риск переломов, кроме как наличие или отсутствие перелома в анамнезе. Врач самостоятельно принимает решение о том, какой терапевтический агент выбрать на основании собственного суждения о тяжести заболевания и риске развития перелома. Именно поэтому в настоящее время терапия ОП назначается в любой последовательности. Такой не всегда обоснованный подход к ведению пациентов с ОП привел к тому, что с 2012 г. не отмечается снижения количества переломов бедра, хотя в период с 2002 по 2012 гг. наблюдалось прогрессивное снижение количества данных переломов (объяснялось появлением на рынке эффективных противоостеопоротических агентов) [29].

В 2019 г. рабочая группа из Великобритании впервые озвучила предложение о принципах лечения пациентов с использованием новой градации риска переломов, включающей в себя низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск развития переломов [30]. В том же году данное заявление было закреплено в клиническом руководстве Великобритании по лечению ОП и прописано в клиническом руководстве США 2022 г. [14, 18]. Схема лечения пациентов с ОП в зависимости от градации риска развития переломов представлена на рисунке 3.

Примечание: подразумевается, что всем пациентам назначаются кальций в дозе 500–1000мг/сутки и колекальциферол в дозе не менее 800 МЕ/сутки (в зависимости от уровня кальция и 25-ОН-витД в крови) [1].

Важно отметить, что в руководствах Великобритании и США былоделено особое внимание группе лиц, обладающих высоким и очень высоким риском развития перелома. При этом группе с умеренным риском развития перелома рекомендовано осуществлять профилактику падений, принимать препараты кальция и витамина D (при наличии показаний) и каждые 2–4 года повторно оценивать риск развития переломов [14, 18]. Пациентам с высоким риском развития переломов рекомендовано назначение бисфосфонатов или деносумаба, а в случае непереносимости анти-



Рисунок 3. Схема лечения пациентов с ОП в зависимости от градации риска развития переломов [14, 30]

Примечание
При отмене деносумаба – перевод на бисфосфонаты по прошествии 6 месяцев.
После отмены Терипаратида – перевод на деносумаб или бисфосфонаты.

резорбтивной терапии или при наличии переломов тел позвонков – рассмотреть возможность назначения терипартида [14, 18]. Важно отметить, что эти рекомендации существенно не отличаются от рекомендаций Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу 2019 г. [1, 28]. Отличительной особенностью руководств Великобритании и США по остеопорозу является тактика лечения пациентов при очень высоком риске развития переломов. Таким группам лиц было рекомендовано назначение анаболической терапии (терипартид, абалопаратид или ромосозумаб) с последующим переходом на антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты или деносумаб). Данное заявление обосновывается рядом клинических исследований, показывающих превосходство анаболической терапии в отношении эффективности и быстроты действия по сравнению с антирезорбтивной терапией [22, 23, 31]. Более того, имеются данные, показывающие, что первоочередное назначение антирезорбтивной терапии является более оправданным. Примером может являться рандомизированное контролируемое исследование DATA-Switch, проведенное на женщинах в периоде постменопаузы, в котором оценивалась эффективность терапии терипартидом 20 мг/сутки с последующим переходом на деносумаб 60 мг/6 месяцев по сравнению с лечением деносумабом 60 мг/6 месяцев с последующим переходом на терипартид 20 мг/сутки. В исследовании было показано, что через 4 года лечения в группе, получающей терапию терипартидом с переходом на деносумаб, отмечалось увеличение МПК бедра на 6,6%, МПК шейки бедра на 8,3%. Напротив, в группе, получающей терапию деносумабом с последующим переходом на терипартид, прирост МПК бедра составлял 2,8%, шейки бедра – 4,9%, то есть примерно в два раза меньше по сравнению с последовательностью терипартид-деносумаб [32]. Схожие результаты были получены в исследовании Cosman и соавт., в котором оценивался прирост МПК в зависимости от того, когда назначался ромосозумаб: до или после антирезорбтивной терапии. Так в исследовании было показано, что назначение ромозозумаба до антирезорбтивной терапии ассоциировано с большим приростом МПК бедра и поясничного отдела позвоночника [33]. Более того, имеется ряд исследований, демонстрирующих, что одновременная терапия терипартидом и бисфосфонатами ассоциирована со снижением способности ПТГ к стимулированию моделирования костной ткани [34, 35]. Таким образом, последовательная терапия с первостепенным назначением анаболических препаратов является наиболее оправданной по сравнению с одновременным назначением анаболических и антирезорбтивных агентов.

Вероятно, одновременное назначение анаболических агентов и антирезорбтивных препаратов приводит к тому, что антирезорбтивные препараты предотвращают активацию остеокластов, необходимую для

своевременной дифференцировки предшественников остеобластов в активные остеобласти, на которые непосредственно действует ПТГ (анаболический препарат). Однако длительное и тоническое действие ПТГ сопряжено с ингибиением ОПГ и увеличением экспрессии RANKL, что приводит к гиперактивации остеокластов. Для того, чтобы это предотвратить, необходимо своевременно отменить анаболическую терапию и назначить антирезорбтивную терапию, направленную на ингибирование активности или дифференцировки остеокластов [36]. Таким образом, встает вопрос о длительности анаболической терапии и длительности последующей антирезорбтивной терапии.

В настоящее время накоплено ограниченное количество данных о длительности анаболической и антирезорбтивной терапии у пациентов с очень высоким риском переломов. Тем не менее, стоит отметить, что терапия терипартидом сопряжена с риском развития остеосаркомы, поэтому препарат не стоит назначать длительностью более 2-х лет [24]. Учитывая тот факт, что абалопаратид является селективным активатором рецептора паратгормона 1 типа и, следовательно, обладает схожим с терипартидом механизмом действия, у данного препарата также имеется некоторая осторожность в отношении развития остеосаркомы. Согласно данным клинического исследования III фазы ACTIVE и исследования ACTIVExtend, 18-месячный курс лечения абалопаратидом хорошо переносится и приводит к значительному увеличению МПК и снижению риска переломов без увеличения риска развития остеосаркомы [37]. В настоящее время препарат одобрен FDA, но не зарегистрирован в Европе и на территории РФ. В отношении ромосозумаба исследование FRAME показало, что использование препарата в виде двух подкожных инъекций (210 мг) один раз в месяц в течение 12 месяцев является эффективным в отношении прироста МПК и безопасным со стороны сердечно-сосудистых рисков [10].

Данные о длительности антирезорбтивной терапии после курса анаболической терапии у пациентов с очень высоким риском переломов резко ограничены. Именно поэтому в настоящее время сроки приема антирезорбтивной терапии не установлены. Однако экспертами из Великобритании отмечается, что антирезорбтивная терапия должна быть назначена на срок не менее 5–10 лет [14].

Заключение

ОП ассоциирован с риском переломов. В свою очередь низкоэнергетичные переломы связаны с высокой инвалидизацией и летальностью пациентов. Это значит, что диагностика заболевания не должна базироваться только на подтверждении наличия ОП с помощью денситометрии или других инструментальных методов исследования. Диагностика ОП должна включать в себя совокупность методов: оценку факторов риска ОП,

данные МПК, ТКИ, значения 10-летней вероятности переломов по FRAX, на основании комплексной оценки которых возможна стратификация риска развития переломов с целью оказания своевременного лечения.

Литература/References

1. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. и соавт. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. от 21.04.2021 г. М., 2021 г., 82 с.
2. Белова К. Ю., Бублик Е. В., Гладкова Е. Н. и соавт. Первые результаты работы регистра пациентов с остеопорозом, включенных в службы профилактики повторных переломов. Российский журнал гериатрической медицины. 2021; (2):211–218. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-201-208>.
3. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
4. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Oct;61(10):1059–64. doi: 10.1093/gerona/61.10.1059.
5. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr*. 2016 Sep 2;16(1):158. doi: 10.1186/s12877-016-0332-0.
6. Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, et al. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 21;23(16):9465. doi: 10.3390/ijms23169465.
7. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*. 2018 May;55(3):308–327. doi: 10.1177/0004563218759371.
8. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Mar; 123:14–21. doi: 10.1016/j.semcd.2021.05.014.
9. Мамедова Е.О., Гребенникова Т. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Антигена к склеростину как новая анаболическая терапия остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 21–29. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10127>.
10. Langdahl B, Hofbauer LC, Ferrari S, et al. Romosozumab efficacy and safety in European patients enrolled in the FRAME trial. *Osteoporos Int*. 2022 Dec;33(12):2527–2536. doi: 10.1007/s00198-022-06544-2.
11. Langdahl B. L., Libanati C., Crittenden D. B., et al. Romosozumab (Sclerostin Monoclonal Antibody) versus Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis Transitioning from Oral Bisphosphonate Therapy: a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, 2017, p. 1585–1594. doi:10.1016/s0140-6736(17)31613-6.
12. Oliveira MA, Moraes R, Castanha EB, et al. Osteoporosis Screening: Applied Methods and Technological Trends. *Med Eng Phys*.2022Oct;108: 103887. doi:10.1016/j.medengphy.2022.103887.
13. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res*. 2020 Feb;32(2):187–196. doi: 10.1007/s40520-019-01432-y.
14. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*.2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.
15. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*.2011 Mar; 22(3):809–16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
16. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018 Nov;33(11):1923–1930. doi: 10.1002/jbm.3538.
17. Sobh MM, Abdalbari M, Elnagar S, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med*. 2022 Apr 24;11(9):2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
18. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
19. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clin Chim Acta*. 2019 Nov; 498:101–107. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.012.
20. Tian, A., Ma, J., Feng, K. et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 14, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6>.
21. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3
22. Kendler D., Marin F., Zerbini C., et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391:230–240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2
23. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417–1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322
24. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Apr;34(4):695–714. doi: 10.1007/s40520-022-02100-4.
25. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
26. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
27. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESECO expert consensus meeting. *Osteoporos Int*. 2017; 28:2023–2034. doi: 10.1007/s00198-017-4009-0
28. Мазуров В. И., Лесняк О. М., Белова К. Ю. и соавт. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резюме. Профилактическая медицина. 2019; 22(1):57–65. <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
29. Lewiecki EM, Wright NC, Curtiss JR, et al. Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015. *Osteoporos Int*. 2018 Mar;29(3):717–722. doi: 10.1007/s00198-017-4345-0.
30. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society® Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1595–1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
31. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:1623–1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192
32. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1147–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5.
33. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022 Jun;33(6):1243–1256. doi: 10.1007/s00198-021-06174-0.
34. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2882–7. doi: 10.1210/jc.2006-0190.
35. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1838–45. doi: 10.1210/jc.2009-1703.
36. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Aug 1;8(8): a031237. doi: 10.1101/cshperspect.a031237.
37. Brent MB. Abaloparatide: A review of preclinical and clinical studies. *Eur J Pharmacol*. 2021 Oct 15;909:174409. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174409.

Таким образом, решение о лечении должно приниматься не на основании МПК, а на основе категоризации оценки риска переломов с учетом индивидуальных клинических особенностей пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Лобанова Кристина Геннадьевна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Ушанова Фатима Омаровна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, ORCID: 0000-0001-5512-6899; eLibrary SPIN: 3361–8564; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: miss.sapog@mail.ru.

Рукопись получена 27.02.2024. Рецензия получена 21.03.2024. Принята к публикации 02.04.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Kristina G. Lobanova – Can. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Fatima O. Ushanova – Can. Sci. (Med.), associate professor of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899. eLibrary SPIN: 3361–8564; e-mail: fati_2526@mail.ru.

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru.

Received: 27.02.2024. Revision Received: 21.03.2024. Accepted: 02.04.2024.