

Обзорная статья / Review article

Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога

И.В. Кузнецова^{1⊠}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, ms.smith.ivk@gmail.com

Р.А. Чилова², ORCID: 0000-0001-6331-3109, rtchilova@gmail.com

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
- ² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Остеопороз представляет серьезную проблему здравоохранения ввиду повышения риска низкотравматичных переломов, существенно снижающих качество жизни, сокращающих ее продолжительность и ложащихся тяжелым бременем как на социальное окружение пациентов, так и на общество в целом. Предотвращение остеопоротических переломов невозможно без ранней диагностики снижения минеральной плотности кости у лиц, входящих в группу риска. К сожалению, программа диспансеризации в популяции риска остеопороза не выполняется в реальной практике, и одним из вариантов решения этой задачи предлагается привлечение врачей разных специальностей к осуществлению профилактики и терапии этого заболевания. Поскольку риск остеопороза ассоциирован с возрастом и у женщин с эстрогенным дефицитом, врач-гинеколог может и должен брать на себя ответственность за формирование групп риска, наблюдение и своевременные рекомендации профилактических и лечебных мероприятий. Возможности врача-гинеколога не следует ограничивать исключительно рекомендациями по коррекции образа жизни и назначением менопаузальной гормональной терапии. Антирезорбтивные средства первой линии терапии остеопороза также могут входить в арсенал лечебных средств гинеколога. Среди них наиболее часто используются бисфосфонаты, обладающие хорошим профилем эффективности и безопасности при долговременном приеме. Оральный прием бисфосфонатов, однако, связан с низкой приверженностью лечению ввиду побочных реакций и необходимостью строгого соблюдения правил приема. Внутривенное введение бисфосфонатов, напротив, повышает комплаенс и позволяет обеспечить оптимальный результат терапии. Одной из возможностей применения парентеральной терапии бисфосфонатами в практике гинеколога является ибандронат, предназначенный для внутривенного струйного введения в режиме один раз в три недели на протяжении 5 лет.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, менопауза, факторы риска, бисфосфонаты, ибандронат

Для цитирования: Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога. *Медицинский совет.* 2021;(12):320–331. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-320-331.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Menopausal osteoporosis in the practice of a gynecologist

Irina V. Kuznetsova $^{1\boxtimes}$, ORCID: 0000-0001-5541-3767, ms.smith.ivk@gmail.com **Raisa A. Chilova** 2 , ORCID: 0000-0001-6331-3109, rtchilova@gmail.com

- ¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia
- ² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Osteoporosis represents a great healthcare challenge due to an increased risk of fragility fractures that significantly decreases quality of life, shortens life expectancy, and looms as an onerous burden on both the social environment of patients and society as a whole. Osteoporotic fractures can't be prevented without early diagnosis of low bone mineral density in people at risk. Unfortunately, the population at risk of osteoporosis is not covered by the periodic health examination program in real practice, and involving doctors of different specialties in the prevention and treatment of this disease is one of the options for addressing the challenge. As the risk of osteoporosis is associated with age and estrogen deficiency in women, the gynecologist can and should assume responsibility for the formation of risk groups, monitoring and timely recommendations on preventive and therapeutic actions. The gynecologist's possibilities should not be reduced solely to recommendations for correcting lifestyle and prescribing menopausal hormone therapy. Antiresorptive agents of the first-line osteoporosis therapy may also be included in the gynecologist's drug arsenal. Among them are the most commonly used bisphosphonates that are characterized by a good efficacy and safety profile during the long-term use. However, oral administration of bisphosphonates is associated with low compliance due to adverse reactions and the need for strict observance of the rules for their administration. In contrast, intravenous administration of bisphosphonates improves compliance and allows to ensure the optimal treatment outcome. Ibandronate

320 МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2021;(12):320-331 © Кузнецова И.В., Чилова Р.А., 2021

intended for intravenous bolus administration once every three weeks for 5 years is one of the possibilities of using parenteral bisphosphonate therapy in the practice of gynecology.

Keywords: osteoporosis, osteoporotic fractures, menopause, risk factors, bisphosphonates, ibandronate

For citation: Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Menopausal osteoporosis in the practice of a gynecologist. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(12):320-331. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-320-331.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз - метаболическое заболевание скелета, характеризуемое снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1], - является самым распространенным заболеванием костей. В то же время остеопороз относится к одной из самых частых болезней стареющей популяции с распространенностью у женщин в постменопаузе от 13-18 до 30% [2-5].

Социальное и медицинское значение проблемы остеопороза обусловлено не столько самим заболеванием, сколько его осложнениями - остеопоротическими переломами, которые повышают заболеваемость и смертность женщин и мужчин, ограничивают активность, делают невозможным независимое существование и серьезно ухудшают качество жизни. Остеопоротические переломы связаны с низкой костной массой, и их частота возрастает после 50 лет [3]. Они происходят в результате механического воздействия, которое не может вызвать перелома здоровой кости, такого как падение на плоскости с высоты собственного роста, смена положения тела, поднятие небольшого груза и пр. Остеопоротические переломы являются существенным социальным бременем, поскольку требуют больших материальных затрат на лечение, сопутствующего долгосрочного ухода за больными, а последствия переломов тяжелы не только для пациентов, но и для их окружения [4-7]: от 12 до 40% больных умирают в течение первого года после перелома шейки бедра [2], около 25% становятся инвалидами.

При всей очевидности проблемы остеопоротических переломов и несмотря на неоднократные призывы к проведению мероприятий по их профилактике более 57% женщин группы высокого риска не получают соответствующего лечения [5], и в последние годы наблюдается тенденция к ухудшению ситуации, в т. ч. к снижению частоты назначения врачами антирезорбтивной терапии [8]. Изменить положение дел можно только развитием широкой диспансеризации населения с выделением групп риска, нуждающихся в диагностике остеопороза, и привлечением к этому направлению работы врачей

разных специальностей. Поскольку гинеколог является одним из самых посещаемых специалистов целевым контингентом женщин, врачи-гинекологи обязаны принимать участие в диагностике, профилактике и терапии остеопороза.

ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Вероятность переломов растет в прямой зависимости от возраста и степени снижения минеральной плотности кости (МПК), которая обычно устанавливается на основании результатов инструментальной диагностики с помощью измерения неинвазивным методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Помимо ДРА, часто называемой золотым стандартом диагностики остеопороза, применяют количественное ультразвуковое исследование костей, количественную компьютерную томографию и различные радиографические техники [9], но оценка результатов этих исследований выходит за рамки компетенций гинеколога.

Диагностика менопаузального остеопороза базируется на Т-критерии для МПК, представляющего собой стандартное отклонение от среднего значения МПК молодых здоровых лиц. Остеопороз определяется по снижению Т-критерия до -2,5 SD и менее при измерении в шейке бедра и (или) поясничном отделе позвоночника [1, 2]. Однако снижение МПК даже в сочетании с возрастным фактором не детерминирует остеопоротические переломы [10]. С другой стороны, патологические переломы могут возникать у лиц с Т-критерием, соответствующим остеопении. Это актуализирует оценку клинических факторов риска для расчета вероятности осложнений остеопороза.

Традиционно клиническими факторами риска у женщин считаются: принадлежность к европеоидной или азиатской расе, возраст старше 65 лет, низкий индекс массы тела (ИМТ), остеопоротические переломы в личном или семейном анамнезах, длительное лечение глюкокортикоидами, курение, злоупотребление алкоголем, ревматоидный артрит, преждевременная недостаточность яичников, ранняя хирургическая менопауза, гипогонадотропный гипогонадизм, воспалительные заболевания

 $^{^{1}}$ Kanis J.A., WHO Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level. Technical Report. University of Sheffield; 2007. 339 p. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/ FRAX/pdfs/WHO Technical Report.pdf.

кишечника, диабет, гипертиреоз, хроническое обструктивное заболевание легких, ВИЧ-инфекция² [11].

Далеко не все факторы риска упомянуты в этой панели. Например, низкое и высокое весоростовые соотношения вносят практически равный вклад в риск возникновения патологических переломов. Но если ассоциация низкой массы тела и остеопороза ясна, то связь ожирения и увеличения вероятности переломов не столь очевидна. Однако согласно данным метаанализа отношение рисков (HR) низкотравматичных переломов у женщин с ожирением составляет 1,16 (95% доверительный интервал (СІ): 1,09-1,23) [12], а нарушения углеводного обмена с исходом в сахарный диабет 2-го типа с недавнего времени рассматриваются как независимый фактор риска переломов [13].

Из экзогенных факторов риска особое внимание уделяется питанию, особенно адекватному поступлению кальция. В экспериментальных и клинических исследованиях признаки рахита и остеомаляции устранялись, когда диетическими [14] или генетическими [15-17] средствами достигалась достаточная абсорбция кальция.

Кальциевый гомеостаз и опосредованно накопление и сохранение костной массы обеспечивают паратиреоидный гормон (ПТГ) [18] и гормон D [19]. Повышение секреции ПТГ при гиперпаратиреозе сопровождается гиперкальцемией и потерей кальция из костей, что увеличивает риск остеопороза. Гормон D участвует в костном метаболизме через регуляцию абсорбции кальция в кишечнике и фосфатного гомеостаза. Помимо этого, кальцитриол контролирует коллагеновую матрицу костей, определяя качество костной ткани [20]. Дефицит витамина D приводит к нарушению кальциевого обмена, повышая риск остеопороза и патологических переломов.

Нарушение активности кальций-связывающих белков при нарушении кальциево-фосфорного гомеостаза ассоциировано с гипертонией, атеросклерозом, дисплазией соединительной ткани, диабетом, нарушением функции почек, дисфункцией щитовидной и паращитовидных желез. Поэтому многие из перечисленных заболеваний прямо или опосредованно связаны с риском остеопороза. Например, субклинический гипертиреоз увеличивает риск основных остеопоротических переломов, возрастающий с увеличением продолжительности заболевания. После среднего периода наблюдения 7,5 лет 13,5% женщин с низким уровнем тиреотропного гормона (ТТП) имеют хотя бы один остеопоротический перелом по сравнению с 6,9% женщин, имеющих концентрацию ТТГ в пределах референсных значений [21].

Некоторые факторы риска не имеют прямого отношения к потере МПК, но ассоциированы с увеличением риска переломов. К примеру, дневная сонливость, сопровождающая расстройство ночного сна, приводит к нарушениям моторики, дискоординации движений, повышению риска падений и, как результат, переломам у лиц с остеопорозом.

Одним из важнейших факторов риска остеопороза у женщин является прекращение овариальной функции. Потеря МПК четко коррелирует с длительностью менопаузы: скорость снижения МПК в постменопаузе составляет 1-2% в год, и к 80 годам женщины теряют половину массы кости. Очевидно, что этот процесс имеет прямую и опосредованную связь с эстрогенным дефицитом.

Воздействие эстрогенов на ткани реализуется через рецепторы на остеоцитах, остеокластах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах, костных эндотелиальных клетках [22]. Эстрадиол регулирует активность цитокинов, участвующих в процессах резорбции кости (интерлейкины 1 и 6 (IL-1 и IL-6), TNF- α), синтез кальцитонина, эффекты ПТГ и кальцитриола, всасывание кальция в кишечнике, его реабсорбцию в почках. В целом эстрогены представляют собой один из факторов сохранения баланса формации и разрушения кости.

Роль эстрогенного дефицита в повышении риска низкотравматичных переломов тем более очевидна, что самые частые жалобы, предъявляемые на приеме у гинеколога женщиной пери- и постменопаузального возраста - вазомоторные симптомы климактерического синдрома – сопряжены с двукратным повышением частоты переломов у женщин, не принимающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ) [23]. Было также продемонстрировано, что женщины с интенсивными вазомоторными симптомами достоверно чаще (р < 0,001) имели остеопороз по сравнению со своими сверстницами, которые не страдали от климактерического синдрома или сообщали о его легких проявлениях [24].

Причины ассоциации остеопороза и патологической менопаузы до конца не ясны, поскольку подтвердить прямую связь между приливами жара и редукцией МПК не удалось [25, 26]. Поэтому приливы рассматриваются не столько как факторы, сколько как маркеры повышенного риска патологических переломов, обусловленного эстрогенным дефицитом, и служат напоминанием гинекологу о необходимости инициировать обследование на предмет остеопороза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз относят к «молчаливым» заболеваниям. в течение долгого времени не причиняющим никаких неудобств пациентам. Первые симптомы могут сигнализировать об осложнениях - низкотравматичных переломах бедренной кости, позвоночника, плечевой кости, костей таза или запястья [27, 28]. Гинеколог должен быть внимателен к таким жалобам, как боль в спине, пояснице, конечностях и суставах, чувство тяжести между лопатками, ощущение усталости, слабости спины, необходимость многократного отдыха в положении лежа в течение дня, а при осмотре и опросе обращать внимание на нарушение походки, уменьшение роста, деформацию фигуры. Состояние кожи и ее придатков, слизистых оболочек, суставных поверхностей и связочного аппарата определяется особенностями метаболизма коллагена, что напря-

² NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. The Surgeon General's report on bone health and osteoporosis: what it means to you. 2015. Available at: https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/SGR/surgeon-generals-report.

мую относится и к костной ткани. Поэтому судить о риске остеопороза можно косвенно по таким симптомам, как сухость кожи и слизистых оболочек, морщины, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос, генитоуринарные симптомы [29-31].

Скудная и поздняя симптоматика остеопороза обусловливает необходимость оценки МПК до появления каких-либо жалоб. ДРА является золотым стандартом диагностики и может быть рекомендована любым врачом, в т. ч. гинекологом. Для расчета индивидуальной вероятности перелома шейки бедра и других больших остеопоротических переломов в течение ближайших 10 лет был создан алгоритм FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) 3 [2, 32]. При расчете риска учитываются такие параметры, как возраст, расовая принадлежность, употребление алкоголя, пол. индекс массы тела, история курения. личный или семейный анамнезы переломов, использование глюкокортикоидов, вторичный остеопороз, ревматоидный артрит и значение МПК шейки бедра⁴. Если результаты расчета попадают в зону выше верхнего порога вмешательства, возможно установление диагноза «М81.8 – вероятный остеопороз» и назначение фармакотерапии без дополнительного обследования [1]. Пациентов с вероятностью переломов между нижним и верхним порогами вмешательства следует направлять на ДРА для подсчета степени отклонения показателя МПК от среднего значения пиковой костной массы в проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночного столба. В обследовании и расчете риска не нуждаются пациенты, уже перенесшие низкотравматичный перелом – диагноз тяжелого остеопороза в таких случаях выставляется клинически⁵.

Алгоритм FRAX имеет ряд ограничений. Он не валидирован для использования показателей МПК бедренной кости в целом, а также поясничного отдела позвоночника, для этнических меньшинств, для пациентов, получающих лечение, для возрастных групп младше 40 и старше 90 лет. Он включает не все факторы риска остеопоротических переломов, например, историю падений. Тем не менее этот алгоритм предоставляет хороший инструмент для решения вопроса о необходимости терапии и может быть использован врачом любой специальности, в т. ч. гинекологом [2].

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Пациенты с остеопорозом должны получить от врача совет по нелекарственным интервенциям, способным улучшить прогноз течения заболевания. Прежде всего эти вмешательства включают адекватный прием кальция и витамина D, упражнения с нагрузкой, прекращение курения, ограничение потребления алкоголя и кофеина, применение техник, предохраняющих от падений [1, 2].

Физические упражнения с нагрузкой на скелет способствуют сохранению МПК и снижают риск падений [33, 34]. Нагрузку на позвоночник и проксимальные отделы бедренных костей обеспечивает ходьба, а тренировку рук - подъем тяжестей. Повышение мышечной силы и улучшение баланса могут предохранить от падений и одновременно стимулировать образование кости, сохраняя таким образом ее плотность.

На протяжении всей жизни рациональное питание, в состав которого входят такие ключевые для костной ткани компоненты, как кальций, магний, витамин D и белок, вносит большой вклад в сохранение здоровья костей и редукцию риска переломов в зрелом и пожилом возрастах [27, 35, 36]. Диетические источники кальция предпочтительны, и пищевые добавки рекомендуются только тем женщинам, которые не получают достаточное количество кальция с пищей, но имеют высокий риск остеопороза [27, 37]. Оптимальная дотация кальция составляет 800-1 200 мг вместе с витамином D в дозе 800 МЕ [37]. Пищевые добавки кальция и витамина D в суточных дозах 500-1 200 мг и 400-800 мг соответственно обычно назначаются пациентам, получающим медикаментозную терапию остеопороза, поскольку большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтвердивших эффективность лекарственных интервенций, основывались на их применении совместно с добавками кальция и витамина D [38].

Дотация кальция и витамина D может снижать вторичный гипопаратиреоз и редуцировать риск переломов проксимального отдела бедренной кости, особенно среди пожилых людей, живущих в домах престарелых [39]. В метаанализе шести исследований было показано снижение риска бедренных переломов: 0,61 (95% СІ: 0,46-0,62) при использовании добавок кальция и витамина D [39]. Однако в более позднем метаанализе, включившем семь исследований (три из них присутствовали в предшествующем метаанализе), не было обнаружено редукции риска переломов в популяции пожилых лиц, получающих кальций, витамин D или их комбинацию [40]. Противоречивые мнения о дотации кальция без поддержки витамином D дополняются метаанализом, согласно результатам которого применение минерала связано с повышением риска инфаркта миокарда примерно на 30% [41]. Поскольку кардиоваскулярные события редко являются предметом первичного интереса в исследованиях по терапии остеопороза, оценить реальную ассоциацию добавок кальция и сердечно-сосудистых заболеваний сложно [42].

В целом актуальные клинические рекомендации делают следующие выводы о дотации кальция и витамина D [1, 2].

1. Добавки кальция и витамина D могут приводить к умеренной редукции риска переломов, хотя вмешательства на популяционном уровне не подтвердили эффективности этой стратегии.

FRAX ®Fracture Risk Assessment Tool. Calculation Tool. Available at: https://www.sheffield. ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9.

⁴ FRAX ®Fracture Risk Assessment Tool. Calculation Tool. Available at: https://www.sheffield. ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9.

⁵ WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Summary Meeting Report. Brussels, Belgium, 5-7 May 2004. Available at: https://www.who.int/chp/topics/ Osteoporosis.pdf.

- 2. Добавки кальция без витамина D не снижают риск переломов.
- 3. Побочные эффекты добавок кальция связаны с образованием камней в почках и с желудочно-кишечными симптомами.
- 4. Добавки витамина D скорее, чем кальция, могут редуцировать риск падений.
- 5. Свидетельства о повышении кардиоваскулярного риска вследствие приема добавок кальция не убедительны.
- 6. Дотация кальция и витамина D рекомендована лицам с высоким риском недостаточности этих микронутриентов и пациентам, получающим терапию остеопороза [38].

Такой подход к дотации кальция и витамина D признан целесообразным и экономически эффективным [43].

Дотация одного витамина D может редуцировать риск переломов и падений при обеспечении его поступления в суточной дозе не менее 700 МЕ [44]. В случаях установленного дефицита витамина D его доза повышается, но при нормальных значениях 25(OH)D избыточного употребления витамина D надо избегать из-за увеличения риска падений и переломов бедренной кости [45]. Верхний предел дозы витамина D, обеспечивающей снижение риска падений, может оказаться ниже предложенного ранее [46].

Снижение калорийности питания считается правильной стратегией у женщин в постменопаузе, поскольку с возрастом уменьшается расход энергии. Но параллельная редукция потребления белковой пищи может привести к нарушению функций нескольких органных систем, в т. ч. скелетной мускулатуры и костей. Достаточное поступление протеина в организм необходимо не только для поддержания опорно-двигательной системы, но и с целью снижения риска осложнений после остеопоротических переломов [12, 47].

Молочные продукты являются хорошим источником кальция и белка (1 л молока содержит 32 г протеина и 1 200 мг кальция). Производные молока, особенно обогащенные кальцием и витамином D, уменьшают уровни циркулирующего ПТГ, повышают инсулиноподобный фактор роста I и снижают маркеры костной резорбции [47, 48]. У стареющих женщин и мужчин более высокие уровни потребления молока и молочных продуктов связаны со снижением риска переломов бедренной кости [49].

Особенно полезны ферментированные продукты, такие как йогурт и сыр, поскольку содержание полезных веществ в них больше, чем в аналогичном объеме молока [50], а негативные реакции со стороны желудочнокишечного тракта, связанные с лактазной недостаточностью, практически не встречаются. Не стоит забывать и о том, что ферментированные продукты поддерживают нормальное функционирование микрофлоры кишечника [51], что крайне важно в контексте хорошего усвоения кальция и витамина D.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Целью фармакотерапии остеопороза является снижение риска патологических переломов [52]. Действие препаратов для лечения остеопороза направлено на угнетение костной резорбции и (или) стимуляцию костеообразования [1, 2, 4, 53, 54]. Антирезорбтивные средства, к которым относятся бисфосфонаты, ингибитор рецептора активатора лиганда ядерного фактора каппа-В (RANKL) деносумаб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, кальцитонин, снижают скорость костной резорбции, в то время как анаболическая терапия (аналог ПТГ терипартид) стимулирует образование кости. Рекомендованная длительность терапии в большинстве случаев составляет 5 лет [55].

Инициация терапии рекомендуется для следующего контингента: 1) пациенты с остеопенией и наличием перелома бедренной кости или позвоночника в анамнезе; 2) пациенты с Т-критерием -2,5 или ниже в поясничном отделе спины, шейки бедра или бедренной кости, или 33% потери МПК лучевой кости, несмотря на отсутствие перелома; 3) пациенты с Т-критерием между –1,0 и –2,5, если 10-летняя вероятность большого остеопоротического перелома, подсчитанная с использованием алгоритма FRAX, превышает 20% или вероятность перелома бедра превышает 3% [4, 27]. В лечении также нуждаются пациенты с остеопенией, получающие глюкокортикоиды.

Наиболее используемым методом антирезорбтивной терапии I линии являются бисфосфонаты [1, 2, 4] - стабильные аналоги пирофосфата, имеющие сильное сродство к апатитам кости. Подавляя активность остеокластов, бисфосфонаты снижают интенсивность костного ремоделирования и увеличивают костную массу [56]. Применение бисфосфонатов приводит к редукции частоты переломов позвонков и внепозвоночных переломов на 40-70 и 30-34% соответственно [1, 2]. Терапия бисфосфонатами, инициированная после низкотравматичного перелома, снижает риск повторных переломов у пациентов с тяжелым остеопорозом (HR 1,41; 95%: CI 1,32-1,51) [57] и риск смертности (HR 0,43; 95% CI: 0,36-0,52, р < 0,0001) через 1 год [57].

Бисфосфонаты доступны в различных лекарственных формах. Алендронат, ризедронат и ибандронат выпускаются в таблетках для орального приема. Золендроновая кислота и ибандронат используются в виде раствора для внутривенного введения. В зависимости от фармакологических характеристик препарата режим применения может варьироваться от одного раза в неделю до одного раза в год.

Алендронат и ризендронат принимаются раз в неделю. Их использование приводит к снижению риска перелома бедренной кости на 34% и смертности на 12% [58]. Ибандронат для орального приема может назначаться раз в месяц, его применение снижает риск вертебральных переломов на 50-60%, его безопасность и эффективность были подтверждены в исследованиях среди женщин с менопаузальным остеопорозом, получавших препарат на протяжении 5 лет [59].

Внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. является хорошей альтернативой оральному приему. После пятилетней терапии стойкое повышение МПК в поясничном отделе позвоночника составило 8,1% (95% СІ: 7,2-8,9) при хорошей переносимости у женщин с менопаузальным остеопорозом [60]. Ежегодная кумулятивная доза ибандроната, равная или превышающая 10,8 мг, связана с достоверной отсрочкой возникновения переломов позвоночника и непозвоночных клинических переломов по сравнению с плацебо (р = 0,005) [61, 62]. Применение золендроновой кислоты в виде внутривенного введения 5 мг раз в год на протяжении трех и более лет (максимально до 9 лет) демонстрирует снижение частоты вертебральных переломов на 70% и переломов бедренной кости на 40% [63]. В целом использование бисфосфонатов для внутривенного введения имеет перед оральным приемом ряд преимуществ, связанных с хорошей переносимостью и большей приверженностью терапии.

Оральные бисфосфонаты следует принимать натощак, за 30 мин до еды или приема других лекарств (60 мин – для ибандроната), запивая стаканом воды. Пациентам следует оставаться в вертикальном положении не менее получаса после приема препарата для снижения риска побочных эффектов со стороны верхних отделов органов пищеварения. Эти побочные эффекты являются довольно частыми: например, использование алендроната и ризендроната связано с легкими желудочно-кишечными расстройствами в 58% случаев и реже с эрозивным эзофагитом [59].

Нежелательных явлений со стороны желудочнокишечного тракта лишены внутривенные бисфосфанаты, но к их побочным эффектам относится транзиторная острофазная реакция с лихорадкой и мышечной болью [64]. Острофазная реакция купируется применением нестероидных противовоспалительных средств или жаропонижающими препаратами и не несет в себе угрозу для здоровья. Более того, использование бисфосфонатов связано с достоверным снижением смертности в течение первой недели лечения (HR 0,85; 95% CI: 0,79-0,91), что свидетельствует о возможном раннем положительном эффекте терапии [65].

Другие осложнения терапии бисфосфонатами (остеонекроз челюсти у пациентов, подвергающихся стоматологическим процедурам, и атипичный перелом бедренной кости) наблюдаются крайне редко и только при длительном, до 10 и более лет, непрерывном курсе лечения [54, 56, 66]. Соотношение пользы/риска терапии бисфосфонатами оптимально при продолжительности лечения в течение 3-5 лет в зависимости от лекарственной формы. После завершения курсового лечения эффект бисфосфонатов сохраняется продолжительное время, что позволяет осуществлять лекарственные каникулы с возобновлением терапии у пациентов с высоким риском переломов [67].

Проблемой бисфосфонатов является низкая приверженность лечению пациенток с остеопорозом. Многие из них самостоятельно прекращают прием препаратов, даже не уведомив об этом врача, и менее половины продолжают лечение в течение года, тогда как для достижения остеопротективного эффекта лечение должно продолжаться не менее 3-5 лет. Причину такого состояния дел видят в отсутствии очевидной пользы по субъективному восприятию эффектов терапии, возможных побочных реакциях и необходимости строго придерживаться предписанного режима лечения [59]. В связи с этим внутривенное применение бисфосфонатов выглядит более предпочтительным. Во-первых, при внутривенном использовании существенно снижается частота побочных реакций и нивелируется вероятность нарушений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта. Во-вторых, пациенту не приходится соблюдать непростой регламент приема препарата, предписанный в инструкции. Наконец, в-третьих, режим более редкого применения – один раз в 3 мес. (ибандронат) или в год (золендроновая кислота) – удобнее для пациентов, и они более привержены ему по сравнению с режимом орального приема.

Применение золендроновой кислоты в амбулаторнополиклинической гинекологической помощи не практикуется. Напротив, внутривенные инфузии ибандроната не требуют соблюдения особых условий и могут рекомендоваться гинекологом. В России лекарственная форма ибандроната для внутривенного введения представлена препаратом Резовива[®].

Второе широко используемое средство терапии остеопороза представляет деносумаб - моноклональное антитело, целью которого является ключевой медиатор костной резорбции RANKL. Блокируя RANKL, деносумаб предотвращает активацию остеокластов [68]. Препарат применяется в виде подкожных инъекций один раз в полгода и назначается по различным показаниям, в т. ч. женщинам в постменопаузе с остеопорозом и повышенным/высоким риском остеопороза или неудачей/непереносимостью других методов лечения. Деносумаб редуцирует риск переломов позвонков, непозвоночных переломов, переломов проксимального отдела бедра и повышает МПК во всех отделах скелета [69]. По экономической эффективности терапия деносумабом превосходит оральные препараты ризедронат и ибандронат [70]. Частота побочных реакций при длительном применении деносумаба со временем снижается [71], однако развитие серьезных нежелательных явлений - атипичных переломов бедренной кости и остеонекроза челюсти – остается стабильным [71].

Недостатком деносумаба является то, что, в отличие от бисфосфонатов, он не встраивается в матрицу костной ткани, и после прекращения терапии костное ремоделирование возвращается на исходные позиции. Это приводит к повышению риска множественных переломов позвонков [72]. Учитывая данное обстоятельство, эксперты рекомендуют тщательно оценивать показания к инициации терапии деносумабом, особенно у более молодых пациентов. После окончания терапии деносумабом следует назначать другие антирезорбтивные средства, например бисфосфонаты, до 6 мес. [72]. Очевидно, что подобная тактика ведения

требует глубокого знания проблемы, поэтому деносумаб не входит в арсенал средств, которые может рекомендовать гинеколог.

В гормональной терапии остеопороза используются эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР). СМЭР представляют собой нестероидные агенты, взаимодействующие с эстрогеновым рецептором как агонисты или как антагонисты – в зависимости от типа ткани. В качестве антирезорбтивной терапии рекомендуются незарегистрированные в РФ ралоксифен и базедоксифен. Применение обоих СМЭР снижает частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе, базедоксифен предотвращает переломы бедра в группе высокого риска.

Позитивные свойства СМЭР распространяются на снижение абсолютного риска инвазивного рака молочной железы (1,2 на 1 000 получавших лечение женщин в течение года) и улучшение липидного профиля крови [2]. Потенциальные осложнения связаны с венозной и артериальной тромбоэмболией (редко), приливами жара судорожными сокращениями мышц конечностей [73].

Наиболее привлекательным методом терапии для гинеколога выглядит менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Действительно, использование МГТ связано со снижением риска переломов шейки бедра примерно на треть и существенной редукцией частоты переломов других костей [74]. Однако в рамках назначения МГТ с целью снижения риска остеопоротических переломов есть немало проблемных точек. Необходимо помнить, что минимальной эффективной дозы эстрогена, рассчитываемой по контролю приливов жара, может не хватить на поддержание МПК у женщин с дополнительными факторами риска. Кроме того, МГТ не имеет отсроченного действия и оказывает положительное влияние на кости только в процессе применения. После завершения приема гормонов процессы резорбции костной ткани возобновляются с прежней интенсивностью.

Женщины, применяющие МГТ, составляют, по оценкам, в разных странах от 4,7 до 22% популяции соответствующего возраста [75–78]. Аргументом в пользу приема МГТ обычно служит облегчение приливов жара, тогда как снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороз принимают во внимание только 2-10,5% женщин. Даже такой не аннотированный для приема МГТ повод, как регуляция менструальных кровотечений, для потенциальных пользователей представляется более важным, о чем сообщают 21,4% женщин [75]. Учитывая недостаточный охват МГТ пациенток целевой группы и их низкую приверженность гормональной профилактике остеопороза, возлагать надежды на превентивный потенциал гормонотерапии по снижению числа остеопоротических переломов не стоит. Согласно существующим клиническим рекомендациям МГТ относится в большей степени к средствам профилактики остеопороза и предпочтительна у женщин в ранней постменопаузе, испытывающих приливы или другие симптомы климактерического синдрома [1, 2].

Лекарственное средство многопланового действия стронция ранелат стимулирует образование кости и замедляет ее резорбцию, тем самым редуцируя риск переломов позвонков на 35% и внепозвоночных переломов на 38% [79]. Но соотношение пользы/риска у стронция ранелата уступает другим средствам терапии остеопороза, что ограничивает его применение. Препарат противопоказан при неконтролируемой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, облитерирующих заболеваниях периферических артерий, цереброваскулярной недостаточности, венозной тромбоэмболии в анамнезе. В результате стронция ранелат рекомендуется исключительно пациенткам с тяжелым остеопорозом и высоким риском переломов костей, если возможности других средств и методов лечения исчерпаны. В гинекологической практике использовать стронция ранелат не следует.

Средством терапии, направленной на усиление костеообразования, является терипаратид (препарат ПТГ) [2]. Интермиттирующее введение препарата предназначено в основном для больных сенильным остеопорозом, при менопаузальном остеопорозе используется крайне редко. Показанием к назначению терипаратида служат неэффективность или невозможность проведения терапии бисфосфонатами у пациенток 65 лет и старше при значении Т-критерия ≤ -4,0 или ≤ -3,5 в случае наличия более двух переломов костей; у пациенток 55-64 года при значении Т-критерия ≤ -4,0 и наличии более двух переломов костей. Очевидно, что терипаратид не должен назначаться гинекологом. Вторую линию терапии представляет также кальцитонин. Он снижает частоту переломов менее значимо по сравнению с другими антирезорбтивными средствами, но имеет анальгезирующий эффект, полезный при острой боли после перелома. В гинекологической практике не используется.

Таким образом, занимаясь лечением остеопороза у женщин в постменопаузе, гинеколог имеет возможность давать рекомендации по образу жизни и рациональному питанию с разумным добавлением кальция и витамина D, предлагать МГТ женщинам с симптомами климактерического синдрома, назначать бисфосфонаты, в т. ч. ибандронат (Резовива®) для внутривенного введения при повышенном риске остеопоротических переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Привлечение врачей разных специальностей к ведению пациентов с остеопорозом - единственная возможность снизить бремя этого социально значимого и опасного своими последствиями заболевания. Гинеколог является одним из врачей, на прием которого часто приходят женщины с менопаузальным остеопорозом. Распознавание остеопороза, оценка риска переломов и назначение терапии могут осуществляться гинекологом.

> Поступила / Received 25.06.2021 Поступила после рецензирования / Revised 16.07.2021 Принята в печать / Accepted 16.07.2021

Список литературы

- 1. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Цориев Т.Т., Дзеранова Л.К. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. Остеопороз и остеоnamuu. 2020;23(2):4-21. Режим доступа: https://www.osteo-endojournals. ru/jour/article/view/12373.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5
- 3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. Проблемы эндокринологии. 2011;57(1):35-45. https://doi. org/10.14341/probl201157135-45.
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2016. Endocr Pract. 2016;22(Suppl 4):1-42. https://doi.org/10.4158/EP161435.GL.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A Report Prepared in Collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8(1):136. https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1.
- Burns E.R., Stevens J.A., Lee R. The Direct Costs of Fatal and Non-Fatal Falls among Older Adults - United States. J Safety Res. 2016;58:99-103. https://doi.org/10.1016/j.jsr.2016.05.001.
- Coyle D. Cost-Effectiveness of Pharmacological Treatments for Osteoporosis Consistent with the Revised Economic Evaluation Guidelines for Canada. MDM Policy Pract. 2019;4(1):2381468318818843. https://doi.org/10.1177/2381468318818843.
- Skjødt M.K., Khalid S., Ernst M., Rubin K.H., Martinez-Laguna D., Delmestri A. et al. Secular Trends in the Initiation of Therapy in Secondary Fracture Prevention in Europe: A Multi-National Cohort Study including Data from Denmark, Catalonia, and the United Kingdom. Osteoporos Int. 2020;31(8):1535-1544. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05358-4.
- Johannesdottir F., Thrall E., Muller J., Keaveny T.M., Kopperdahl D.L., Bouxsein M.L. Comparison of Non-Invasive Assessments of Strength of the Proximal Femur. Bone. 2017;105:93-102. https://doi.org/10.1016/j. bone.2017.07.023.
- 10. Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Kanis J.A. Assessing the Impact of Osteoporosis on the Burden of Hip Fractures. Calcif Tissue Int. 2013;92(1):42-49. https://doi.org/10.1007/s00223-012-9666-6.
- 11. Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Leslie W.D. FRAX(®) with and without Bone Mineral Density. Calcif Tissue Int. 2012;90(1):1-13. https://doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7.
- 12. Johansson H., Kanis J.A., Odén A., McCloskey E., Chapurlat R.D., Christiansen C. et al. A Meta-Analysis of the Association of Fracture Risk and Body Mass Index in Women. J Bone Miner Res. 2014;29(1):223-233. https://doi. orq/10.1002/jbmr.2017.
- 13. Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 Diabetes and Bone. J Bone Miner Res. 2012; 27(11):2231–2237. https://doi.org/10.1002/jbmr.1759.
- 14. Tiosano D., Hadad S., Chen Z., Nemirovsky A., Gepstein V., Militianu D. et al. Calcium Absorption, Kinetics, Bone Density, and Bone Structure in Patients with Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3701–3709. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1432.
- 15. Meyer M.B., Benkusky N.A., Lee C.H., Pike J.W. Genomic Determinants of Gene Regulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 during Osteoblast-Lineage Cell Differentiation. J Biol Chem. 2014;289:19539-19554. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.578104.
- 16. Yamamoto Y., Yoshizawa T., Fukuda T., Shirode-Fukuda Y., Yu T., Sekine K. et al. Vitamin D Receptor in Osteoblasts Is a Negative Regulator of Bone Mass Control. Endocrinology. 2013;154(3):1008-1020. https://doi. org/10.1210/en.2012-1542.
- 17. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Identification of the Vitamin D Receptor in Osteoblasts and Chondrocytes but not Osteoclasts in Mouse Bone. J Bone Miner Res. 2014;29(3):685-692. https://doi.org/10.1002/jbmr.208.
- 18. Das S., Crockett J.C. Osteoporosis a Current View of Pharmacological Prevention and Treatment. Drug Des Devel Ther. 2013;7:435-448 https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504.
- 19. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365-408. https://doi.org/10.1152/phys-
- 20. Creecy A., Brown K.L., Rose K.L., Voziyan P., Nyman J.S. Post-Translational Modifications in Collagen Type I of Bone in a Mouse Model of Aging. Bone. 2021;143:115763. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115763.
- 21. Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Laulund A.S., Nybo M., Brix T.H., Hegedüs L. Low Serum Thyrotropin Level and Duration of Suppression as a Predictor

- of Major Osteoporotic Fractures the OPENTHYRO Register Cohort. J Bone Miner Res. 2014;29(9):2040-2050. https://doi.org/10.1002/ ibmr.2244
- 22. Xu S.Y., Shi P., Zhou R.M. Post-Menopausal Oestrogen Deficiency Induces Osteoblast Apoptosis via Regulating HOTAIR/miRNA-138 Signalling and Suppressing TIMP1 Expression. J Cell Mol Med. 2021;25(10):4572-4582. https://doi.org/10.1111/jcmm.16216.
- 23. Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A., Manson J.E., LeBlanc E., Wallace R. et al. Associations of Menopausal Vasomotor Symptoms with Fracture Incidence. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):524-534. https://doi. org/10.1210/jc.2014-3062.
- 24. Martínez Pérez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Severity of Menopausal Symptoms and Cardiovascular and Osteoporosis Risk Factors. Climacteric. 2013;16(2):226-234. https://doi.org/10.3109/1369713 7 2012 688077
- 25. Tuomikoski P., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Postmenopausal Hot Flushes and Bone Mineral Density: A Longitudinal Study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(2):198-203. https://doi.org/10.1111/aogs.12546.
- 26. Wong E.M.M., Tomlinson G., Pinto M.M., Berger C., Cheung A.M., Prior J.C. Women's Mid-Life Night Sweats and 2-Year Bone Mineral Density Changes: A Prospective, Observational Population-Based Investigation from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Int J Environ Res Public Health. 2018;15(6):1079. https://doi.org/10.3390/ iierph15061079.
- 27. Cosman F., de Beur SJ., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-2381. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2
- 28. Jeremiah M.P., Unwin B.K., Greenawald M.H., Casiano V.E. Diagnosis and Management of Osteoporosis. Am Fam Physician. 2015;92(4):261–268. Available at: https://www.aafp.org/afp/2015/0815/p261.html.
- 29. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А. Григорян О.Р. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Проблемы репродукции. 2018;24(S6):727-756. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item. asp?id=37337274.
- 30. Baber RJ., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-150. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
- 31. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728-753. https://doi. org/10.1097/GME.00000000000000921.
- 32. Black D.M., Rosen C.J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;374(3):254-262. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724.
- 33. Aranda-Reneo I., Albornos-Muñoz L., Rich-Ruiz M., Cidoncha-Moreno M.Á., Pastor-López Á., Moreno-Casbas T. Cost-Effectiveness of an Exercise Programme That Provided Group or Individual Training to Reduce the Fall Risk in Healthy Community-Dwelling People Aged 65-80: A Secondary Data Analysis. Healthcare (Basel). 2021;9(6):714. https://doi.org/10.3390/ healthcare 9060714.
- 34. Howe T.E., Shea B., Dawson LJ., Downie F., Murray A., Ross C. et al. Exercise for Preventing and Treating Osteoporosis in Postmenopausal Women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD000333. https://doi.org/10.1002/ 14651858.CD000333.pub2.
- 35. Rizzoli R. Nutritional Aspects of Bone Health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(6):795-808. https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.003.
- 36. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. Nutrients. 2013;5(8):3022-3033. https://doi.org/10.3390/nu5083022.
- 37. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 1132 p. https://doi.org/10.17226/13050.
- 38. Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.M., Bauer J., Branco J., Brandi ML. et al. The Role of Calcium Supplementation in healthy musculoskeletal Ageing: An Expert Consensus Meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF), Osteoporos Int. 2017;28(2):447-462. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3773-6.
- 39. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and Risk of Fractures: An Updated Meta-Analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016;27(1):367-376. https://doi.org/10.1007/ s00198-015-3386-5.
- 40. Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., Liu L. Association between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017;318(24):2466-2482. https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344.

- 41. Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium Supplements with or without Vitamin D and Risk of Cardiovascular Events: Reanalysis of the Women's Health Initiative Limited Access Dataset and Meta-Analysis, BMJ, 2011:342:d2040, https://doi.org/10.1136/bmi.d2040.
- 42. Nordin B.E., Lewis J.R., Daly R.M., Horowitz J., Metcalfe A., Lange K., Prince R.L. The Calcium Scare – What Would Austin Bradford Hill Have Thought? Osteoporos Int. 2011;22(12):3073-3077. https://doi.org/10.1007/ s00198-011-1680-4.
- 43. Hiligsmann M., Ben Sedrine W., Bruyère O., Evers S.M., Rabenda V., Reginster J.Y. Cost-Effectiveness of Vitamin D and Calcium Supplementation in the Treatment of Elderly Women and Men with Osteoporosis. Eur J Public Health. 2015;25(1):20-25. https://doi. org/10.1093/eurpub/cku119.
- 44. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J., Lips P., Meunier P.J., Lyons R.A. et al. A Pooled Analysis of Vitamin D dose Requirements for Fracture Prevention. N Engl J Med. 2012;367(1):40-49. https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1109617
- 45. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Orav E.J., Staehelin H.B., Meyer O.W., Theiler R. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016;176(2):175-183. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148.
- 46. Smith L.M., Gallagher J.C., Suiter C. Medium Doses of Daily Vitamin D Decrease Falls and Higher Doses of Daily Vitamin D3 Increase Falls: A Randomized Clinical Trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:317-322. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.015.
- 47. Rizzoli R., Biver E., Bonjour J.P., Coxam V., Goltzman D., Kanis J.A. et al. Benefits and Safety of Dietary Protein for Bone Health - An Expert Consensus Paper Endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteopororosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2018;29(9):1933-1948. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4534-5.
- 48. Rozenberg S., Body J.J., Bruyère O., Bergmann P., Brandi M.L., Cooper C. et al. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs - A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Calcif Tissue Int. 2016;98(1):1-17. https://doi.org/10.1007/s00223-015-0062-x.
- 49. Feskanich D., Meyer H.E., Fung T.T., Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C. Milk and Other Dairy Foods and Risk of Hip Fracture in Men and Women. Osteoporos Int. 2018;29(2):385-396. https://doi.org/10.1007/s00198-
- 50. Biver E., Durosier-Izart C., Merminod F., Chevalley T., van Rietbergen B., Ferrari S.L., Rizzoli R. Fermented Dairy Products Consumption Is Associated with attenuated Cortical Bone Loss Independently of Total Calcium, Protein, and Energy Intakes in Healthy Postmenopausal Women. Osteoporos Int. 2018;29(8):1771-1782. https://doi.org/10.1007/s00198-
- 51. Романчук Н.П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет. Бюллетень науки и практики. 2020;6(9):127-166. https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14.
- 52. Tu K.N., Lie J.D., Wan C.K.V., Cameron M., Austel A.G., Nguyen J.K. et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P.T. 2018;43(2):92-104. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768298/.
- 53. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(8):1095-1110. https://doi.org/10.1002/acr.23279.
- 54. 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;104(5):1595-1622. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221.
- 55. Qaseem A., Forciea M.A., McLean R.M., Denberg T.D. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(11):818-839. https://doi. ora/10.7326/M15-1361.
- 56. McClung M.R., Balske A., Burgio D.E., Wenderoth D., Recker R.R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Delayed-Release Risedronate 35 mg Weekly for 2 Years. Osteoporos Int. 2013;24(1):301-310. https://doi. org/10.1007/s00198-012-2175-7.
- 57. Bergman J., Nordström A., Nordström P. Bisphosphonate Use after Clinical Fracture and Risk of New Fracture. Osteoporos Int. 2018;29(4):937-945. https://doi.org/10.1007/s00198-017-4367-7.
- 58. Brozek W., Reichardt B., Zwerina J., Dimai H.P., Klaushofer K., Zwettler E. Antiresorptive Therapy and Risk of Mortality and Refracture in Osteoporosis-Related Hip Fracture: A Nationwide Study. Osteoporos Int. 2016;27(1):387-396. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3415-4.
- 59. Axelsson K.F., Wallander M., Johansson H., Lundh D., Lorentzon M. Hip Fracture Risk and Safety with Alendronate Treatment in the Oldest-Old. J Intern Med. 2017;282(6):546-559. https://doi.org/10.1111/joim.12678.

- 60. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y., Riis B.J., Czerwinski E., Masanauskaite D. et al. Efficacy of Monthly Oral Ibandronate Is Sustained over 5 Years: the MOBILE Long-Term Extension Study. Osteoporos Int. 2012:23(6):1747-1756. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0.
- 61. Miller P.D., Recker R.R., Harris S., Silverman S., Felsenberg D., Reginster J. et al. Long-Term Fracture Rates Seen with Continued Ibandronate Treatment: Pooled Analysis of DIVA and MOBILE Long-Term Extension Studies. Osteoporos Int. 2014;25(1):349-357. https://doi.org/10.1007/ s00198-013-2518-z
- 62. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-Term Administration of Quarterly IV Ibandronate Is Effective and Well Tolerated in Postmenopausal Osteoporosis: 5-Year Data from the DIVA Study Long-Term Extension. Osteoporos Int. 2012;23(6):1769-1778. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9.
- 63. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2015;30(5):934-944. https://doi. orq/10.1002/jbmr.2442.
- 64. Khan M., Cheung A.M., Khan A.A. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(1):181-192. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.009.
- 65. Bergman J., Nordström A., Hommel A., Kivipelto M., Nordström P. Bisphosphonates and Mortality: Confounding in Observational Studies? Osteoporos Int. 2019;30(10):1973-1982. https://doi.org/10.1007/s00198-
- 66. Lim S.Y. Bolster M.B. Current Approaches to Osteoporosis Treatment. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(3):216-224. https://doi.org/10.1097/ BOR.000000000000169.
- 67. Tandon V.R., Sharma S., Mahajan A. Bisphosphonate Drug Holidays: Can We Recommend Currently? J Midlife Health. 2014;5(3):111-114. https://doi. ora/10.4103/0976-7800.141186.
- 68. Lecart M.P., Reginster J.Y. Current Options for the Management of Postmenopausal Osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:2533-2552. https://doi.org/10.1517/14656566.2011.618123.
- 69. Deeks E.D. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. Drugs Aging. 2018;35(2):163-173. https://doi.org/10.1007/s40266-018-0525-7.
- 70. Parthan A., Kruse M., Yurgin N., Huang J., Viswanathan H.N., Taylor D. Cost Effectiveness of Denosumab versus Oral Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis in the US. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11(5):485-497. https://doi.org/10.1007/s40258-013-0047-8.
- 71. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Phase 3 Randomised FREEDOM Trial and Open-Label Extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-523. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
- 72. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guañabens N. et al. Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-17. https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003.
- 73. Palacios S., de Villiers T.J., Nardone Fde C., Levine A.B., Williams R., Hines T. et al. Assessment of the Safety of Long-Term Bazedoxifene Treatment on the Reproductive Tract in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results of a 7-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. Maturitas. 2013;76(1):81-87. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.008.
- 74. Levin V.A., Jiang X., Kagan R. Estrogen Therapy for Osteoporosis in the Modern Era. Osteoporos Int. 2018;29(5):1049-1055. https://doi. org/10 1007/s00198-018-4414-7
- 75. Crawford S.L., Crandall C.J., Derby C.A., El Khoudary S.R., Waetjen L.E., Fischer M., Joffe H. Menopausal Hormone Therapy Trends before versus after 2002: Impact of the Women's Health Initiative Study Results. Menopause. 2018;26(6):588-597. https://doi.org/10.1097/ GME.000000000001282.
- 76. Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. Maturitas. 2018;116:36-42. https://doi.org/10.1016/j. maturitas.2018.07.014.
- 77. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in Menopausal Hormone Therapy Use of US Office-Based Physicians, 2000-2009. Menopause. 2011;18(4):385-392. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f43404.
- 78. Salagame U., Kliewer E.V., Demers A., Banks E., Velentzis L.S., Goldsbury D. et al. Trends in Prescribing Menopausal Hormone Therapy and Bisphosphonates in Australia and Manitoba, Canada and Adherence to Recommendations. J Womens Health (Larchmt). 2020;29(2):177-186. https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7828.
- 79. Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S., Devogelaer J.P., Benhamou C.L., Felsenberg D. et al. Maintenance of Antifracture Efficacy over 10 Years with Strontium Ranelate in Postmenopausal Osteoporosis. Osteoporos Int. 2012;23(3):1115-1122. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1847-z.

References

- 1. Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya., Tsoriev T.T., Dzeranova L.K. et al. Summary of the Draft Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis. Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases. 2020;23(2):4-21. (In Russ.) Available at: https://www.osteoendojournals.ru/jour/article/view/12373.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. https://doi.org/10.1007/s00198-
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.I. Osteoporosis: From a Rare Symptom of Endocrine Diseases to the Tacit Epidemic of XX-XXI Centuries. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology. 2011;57(1):35-45. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201157135-45.
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. Endocr Pract. 2016;22(Suppl 4):1-42. https://doi.org/10.4158/EP161435.GL.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al Osteoporosis in the European Union: Medical Management Epidemiology and Economic Burden. A Report Prepared in Collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8(1):136. https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1.
- Burns E.R., Stevens J.A., Lee R. The Direct Costs of Fatal and Non-Fatal Falls among Older Adults - United States. J Safety Res. 2016;58:99-103. https://doi.org/10.1016/j.jsr.2016.05.001.
- Coyle D. Cost-Effectiveness of Pharmacological Treatments for Osteoporosis Consistent with the Revised Economic Evaluation Guidelines for Canada. MDM Policy Pract. 2019;4(1):2381468318818843. https://doi.org/10.1177/ 2381468318818843.
- Skjødt M.K., Khalid S., Ernst M., Rubin K.H., Martinez-Laguna D., Delmestri A. et al. Secular Trends in the Initiation of Therapy in Secondary Fracture Prevention in Europe: A Multi-National Cohort Study including Data from Denmark, Catalonia, and the United Kingdom, Osteoporos Int. 2020;31(8):1535-1544. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05358-4.
- Johannesdottir F., Thrall E., Muller J., Keaveny T.M., Kopperdahl D.L., Bouxsein M.L. Comparison of Non-Invasive Assessments of Strength of the Proximal Femur. Bone. 2017;105:93-102. https://doi.org/10.1016/j. bone.2017.07.023
- 10. Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Kanis J.A. Assessing the Impact of Osteoporosis on the Burden of Hip Fractures. Calcif Tissue Int. 2013;92(1):42-49. https://doi.org/10.1007/s00223-012-9666-6.
- 11. Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Leslie W.D. FRAX(®) with and without Bone Mineral Density. Calcif Tissue Int. 2012;90(1):1-13. https://doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7.
- 12. Johansson H., Kanis J.A., Odén A., McCloskey E., Chapurlat R.D., Christiansen C. et al. A Meta-Analysis of the Association of Fracture Risk and Body Mass Index in Women. J Bone Miner Res. 2014;29(1):223-233. https://doi.org/10.1002/jbmr.2017.
- 13. Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 Diabetes and Bone. J Bone Miner Res. 2012; 27(11):2231-2237. https://doi.org/10.1002/ ihmr 1759
- 14. Tiosano D., Hadad S., Chen Z., Nemirovsky A., Gepstein V., Militianu D. et al. Calcium Absorption, Kinetics, Bone Density, and Bone Structure in Patients with Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3701-3709. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1432.
- 15. Meyer M.B., Benkusky N.A., Lee C.H., Pike J.W. Genomic Determinants of Gene Regulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 during Osteoblast-Lineage Cell Differentiation. J Biol Chem. 2014;289:19539-19554. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.578104.
- 16. Yamamoto Y., Yoshizawa T., Fukuda T., Shirode-Fukuda Y., Yu T., Sekine K. et al. Vitamin D Receptor in Osteoblasts Is a Negative Regulator of Bone Mass Control. Endocrinology. 2013;154(3):1008-1020. https://doi. org/10.1210/en.2012-1542.
- 17. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Identification of the Vitamin D Receptor in Osteoblasts and Chondrocytes but not Osteoclasts in Mouse Bone. J Bone Miner Res. 2014;29(3):685-692. https://doi.org/10.1002/jbmr.208.
- 18. Das S., Crockett J.C. Osteoporosis a Current View of Pharmacological Prevention and Treatment. Drug Des Devel Ther. 2013;7:435-448. https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504.
- 19. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365-408. https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015.
- 20. Creecy A., Brown K.L., Rose K.L., Voziyan P., Nyman J.S. Post-Translational Modifications in Collagen Type I of Bone in a Mouse Model of Aging. Bone. 2021;143:115763. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115763.

- 21. Abrahamsen B., Jørgensen H.L., Laulund A.S., Nybo M., Brix T.H., Hegedüs L. Low Serum Thyrotropin Level and Duration of Suppression as a Predictor of Major Osteoporotic Fractures - the OPENTHYRO Register Cohort. J Bone Miner Res. 2014;29(9):2040-2050. https://doi. org/10.1002/jbmr.2244.
- 22. Xu S.Y., Shi P., Zhou R.M. Post-Menopausal Oestrogen Deficiency Induces Osteoblast Apoptosis via Regulating HOTAIR/miRNA-138 Signalling and Suppressing TIMP1 Expression. J Cell Mol Med. 2021;25(10):4572-4582. https://doi.org/10.1111/jcmm.16216.
- 23. Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A., Manson J.E., LeBlanc E., Wallace R. et al. Associations of Menopausal Vasomotor Symptoms with Fracture Incidence. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):524-534. https://doi. org/10.1210/jc.2014-3062.
- 24. Martínez Pérez J.A., Palacios S., Chavida F., Pérez M. Severity of Menopausal Symptoms and Cardiovascular and Osteoporosis Risk Factors. Climacteric. 2013;16(2):226-234. https://doi.org/10.3109/13697 137.2012.688077.
- 25. Tuomikoski P., Ylikorkala O., Mikkola T.S. Postmenopausal Hot Flushes and Bone Mineral Density: A Longitudinal Study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(2):198-203. https://doi.org/10.1111/aogs.12546.
- 26. Wong E.M.M., Tomlinson G., Pinto M.M., Berger C., Cheung A.M., Prior J.C. Women's Mid-Life Night Sweats and 2-Year Bone Mineral Density Changes: A Prospective, Observational Population-Based Investigation from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos), Int J Environ Res Public Health. 2018;15(6):1079. https://doi.org/10.3390/ijerph15061079
- 27. Cosman F., de Beur SJ., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-2381. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2
- 28. Jeremiah M.P., Unwin B.K., Greenawald M.H., Casiano V.E. Diagnosis and Management of Osteoporosis. Am Fam Physician. 2015;92(4):261-268. Available at: https://www.aafp.org/afp/2015/0815/p261.html.
- 29. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Maintenance of Women in Adulthood. Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction. 2018;24(S6):727-756. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37337274.
- 30. Baber RJ., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-150. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
- 31. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728-753. https://doi. org/10.1097/GME.0000000000000921.
- 32. Black D.M., Rosen C.J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;374(3):254-262. https://doi.org/10.1056/ NEJMcp1513724.
- 33. Aranda-Reneo I., Albornos-Muñoz L., Rich-Ruiz M., Cidoncha-Moreno M.Á., Pastor-López Á., Moreno-Casbas T. Cost-Effectiveness of an Exercise Programme That Provided Group or Individual Training to Reduce the Fall Risk in Healthy Community-Dwelling People Aged 65-80: A Secondary Data Analysis. Healthcare (Basel). 2021;9(6):714. https://doi.org/10.3390/ healthcare 9060714.
- 34. Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C. et al. Exercise for Preventing and Treating Osteoporosis in Postmenopausal Women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD000333. https://doi.org/10.1002/ 14651858.CD000333.pub2.
- 35. Rizzoli R. Nutritional Aspects of Bone Health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(6):795-808. https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.003.
- 36. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A., Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. Nutrients. 2013;5(8):3022-3033. https://doi.org/10.3390/nu5083022.
- 37. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 1132 p. https://doi.org/10.17226/13050.
- 38. Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.M., Bauer J., Branco J., Brandi ML. et al. The Role of Calcium Supplementation in healthy musculoskeletal Ageing: An Expert Consensus Meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). Osteoporos Int. 2017;28(2):447-462. https://doi. org/10.1007/s00198-016-3773-6.
- 39. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and Risk of Fractures: An Updated Meta-Analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2016;27(1):367-376. https://doi.org/10.1007/ s00198-015-3386-5.

- 40. Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., Liu L. Association between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017:318(24):2466 - 2482. https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344.
- 41. Bolland MJ., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium Supplements with or without Vitamin D and Risk of Cardiovascular Events: Reanalysis of the Women's Health Initiative Limited Access Dataset and Meta-Analysis. BMJ. 2011;342:d2040. https://doi.org/10.1136/bmj.d2040.
- 42. Nordin B.E., Lewis J.R., Daly R.M., Horowitz J., Metcalfe A., Lange K., Prince R.L. The Calcium Scare - What Would Austin Bradford Hill Have Thought? Osteoporos Int. 2011;22(12):3073-3077. https://doi.org/10.1007/ s00198-011-1680-4.
- 43. Hiligsmann M., Ben Sedrine W., Bruyère O., Evers S.M., Rabenda V., Reginster J.Y. Cost-Effectiveness of Vitamin D and Calcium Supplementation in the Treatment of Elderly Women and Men with Osteoporosis. Eur J Public Health. 2015;25(1):20-25. https://doi. org/10.1093/eurpub/cku119.
- 44. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J., Lips P., Meunier P.J., Lyons R.A. et al. A Pooled Analysis of Vitamin D dose Requirements for Fracture Prevention. N Engl J Med. 2012;367(1):40-49. https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1109617.
- 45. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Orav E.J., Staehelin H.B., Meyer O.W., Theiler R. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016;176(2):175-183. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148.
- 46. Smith L.M., Gallagher J.C., Suiter C. Medium Doses of Daily Vitamin D Decrease Falls and Higher Doses of Daily Vitamin D3 Increase Falls: A Randomized Clinical Trial. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:317-322. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.015.
- 47. Rizzoli R., Biver E., Bonjour J.P., Coxam V., Goltzman D., Kanis J.A. et al. Benefits and Safety of Dietary Protein for Bone Health - An Expert Consensus Paper Endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteopororosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2018;29(9):1933-1948. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4534-5.
- 48. Rozenberg S., Body J.J., Bruyère O., Bergmann P., Brandi M.L., Cooper C. et al. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs - A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Calcif Tissue Int. 2016:98(1):1-17. https://doi.org/10.1007/s00223-015-0062-x.
- 49. Feskanich D., Meyer H.E., Fung T.T., Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C. Milk and Other Dairy Foods and Risk of Hip Fracture in Men and Women. Osteoporos Int. 2018;29(2):385-396. https://doi.org/10.1007/ s00198-017-4285-8
- 50. Biver E., Durosier-Izart C., Merminod F., Chevalley T., van Rietbergen B., Ferrari S.L., Rizzoli R. Fermented Dairy Products Consumption Is Associated with attenuated Cortical Bone Loss Independently of Total Calcium, Protein, and Energy Intakes in Healthy Postmenopausal Women. Osteoporos Int. 2018;29(8):1771-1782. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4535-4.
- 51. Romanchuk N.P. Healthy Microbiota and Natural Functional Nutrition: Humoral and Cellular Immunity. Byulleten nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice. 2020;6(9):127-166. (In Russ.) https://doi. org/10.33619/2414-2948/58/14.
- 52. Tu K.N., Lie J.D., Wan C.K.V., Cameron M., Austel A.G., Nguyen J.K. et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P. T. 2018;43(2):92-104. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768298/.
- 53. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(8):1095-1110. https://doi.org/10.1002/acr.23279.
- 54. 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;104(5):1595-1622. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221.
- 55. Qaseem A., Forciea M.A., McLean R.M., Denberg T.D. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(11):818-839. https://doi. org/10.7326/M15-1361.
- 56. McClung M.R., Balske A., Burgio D.E., Wenderoth D., Recker R.R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Delayed-Release Risedronate 35 mg Weekly for 2 Years. Osteoporos Int. 2013;24(1):301-310. https://doi. org/10.1007/s00198-012-2175-7.
- 57. Bergman J., Nordström A., Nordström P. Bisphosphonate Use after Clinical Fracture and Risk of New Fracture. Osteoporos Int. 2018;29(4):937-945. https://doi.org/10.1007/s00198-017-4367-7.
- 58. Brozek W., Reichardt B., Zwerina J., Dimai H.P., Klaushofer K., Zwettler E. Antiresorptive Therapy and Risk of Mortality and Refracture in Osteoporosis-Related Hip Fracture: A Nationwide Study. Osteoporos Int. 2016;27(1):387-396. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3415-4.

- 59. Axelsson K.F., Wallander M., Johansson H., Lundh D., Lorentzon M. Hip Fracture Risk and Safety with Alendronate Treatment in the Oldest-Old. J Intern Med. 2017;282(6):546-559. https://doi.org/10.1111/joim.12678.
- 60. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y., Riis B.J., Czerwinski E., Masanauskaite D. et al. Efficacy of Monthly Oral Ibandronate Is Sustained over 5 Years: the MOBILE Long-Term Extension Study. Osteoporos Int. 2012;23(6):1747-1756. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0.
- 61. Miller P.D., Recker R.R., Harris S., Silverman S., Felsenberg D., Reginster J. et al. Long-Term Fracture Rates Seen with Continued Ibandronate Treatment: Pooled Analysis of DIVA and MOBILE Long-Term Extension Studies. Osteoporos Int. 2014;25(1):349-357. https://doi.org/10.1007/ s00198-013-2518-z.
- 62. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-Term Administration of Quarterly IV Ibandronate Is Effective and Well Tolerated in Postmenopausal Osteoporosis: 5-Year Data from the DIVA Study Long-Term Extension. Osteoporos Int. 2012;23(6):1769-1778. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9.
- 63. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2015;30(5):934-944. https://doi. org/10.1002/jbmr.2442.
- 64. Khan M., Cheung A.M., Khan A.A. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(1):181-192. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.009.
- 65. Bergman J., Nordström A., Hommel A., Kivipelto M., Nordström P. Bisphosphonates and Mortality: Confounding in Observational Studies? Osteoporos Int. 2019;30(10):1973-1982. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05097-1.
- 66. Lim S.Y., Bolster M.B. Current Approaches to Osteoporosis Treatment. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(3):216-224. https://doi.org/10.1097/ BOR.000000000000169.
- 67. Tandon V.R., Sharma S., Mahajan A. Bisphosphonate Drug Holidays: Can We Recommend Currently? J Midlife Health. 2014;5(3):111-114. https://doi. org/10.4103/0976-7800.141186.
- 68. Lecart M.P., Reginster J.Y. Current Options for the Management of Postmenopausal Osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:2533-2552. https://doi.org/10.1517/14656566.2011.618123.
- 69. Deeks E.D. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs* Aging. 2018;35(2):163-173. https://doi.org/10.1007/s40266-018-0525-7.
- 70. Parthan A., Kruse M., Yurgin N., Huang J., Viswanathan H.N., Taylor D. Cost Effectiveness of Denosumab versus Oral Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis in the US. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11(5):485-497. https://doi.org/10.1007/s40258-013-0047-8.
- 71. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Phase 3 Randomised FREEDOM Trial and Open-Label Extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-523. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
- 72. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guañabens N. et al. Discontinuation of Denosumab Therapy for Osteoporosis: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-17. https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003
- 73. Palacios S., de Villiers T.J., Nardone Fde C., Levine A.B., Williams R., Hines T. et al. Assessment of the Safety of Long-Term Bazedoxifene Treatment on the Reproductive Tract in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results of a 7-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. Maturitas. 2013;76(1):81-87. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.008.
- 74. Levin V.A., Jiang X., Kagan R. Estrogen Therapy for Osteoporosis in the Modern Era. Osteoporos Int. 2018;29(5):1049-1055. https://doi. org/10.1007/s00198-018-4414-z.
- 75. Crawford S.L., Crandall C.J., Derby C.A., El Khoudary S.R., Waetjen L.E., Fischer M., Joffe H. Menopausal Hormone Therapy Trends before versus after 2002: Impact of the Women's Health Initiative Study Results. Menopause. 2018;26(6):588-597. https://doi.org/10.1097/ GME.000000000001282.
- 76. Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. Maturitas. 2018;116:36-42. https://doi.org/10.1016/j. maturitas.2018.07.014.
- 77. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in Menopausal Hormone Therapy Use of US Office-Based Physicians, 2000-2009. Menopause. 2011;18(4):385-392. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f43404.
- 78. Salagame U., Kliewer E.V., Demers A., Banks E., Velentzis L.S., Goldsbury D. et al. Trends in Prescribing Menopausal Hormone Therapy and Bisphosphonates in Australia and Manitoba, Canada and Adherence to Recommendations. J Womens Health (Larchmt). 2020;29(2):177-186. https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7828.
- 79. Reginster J.Y., Kaufman J.M., Goemaere S., Devogelaer J.P., Benhamou C.L., Felsenberg D. et al. Maintenance of Antifracture Efficacy over 10 Years with Strontium Ranelate in Postmenopausal Osteoporosis. Osteoporos Int. 2012;23(3):1115-1122. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1847-z.

Информация об авторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, советник директора, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ms.smith.ivk@gmail.com

Чилова Раиса Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; rtchilova@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology: 4. Academician Oparin St., Moscow, 117997. Russia: ms.smith.ivk@gmail.com

Raisa A. Chilova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; rtchilova@gmail.com