

Роль золедроновой кислоты в лечении остеопороза и профилактике переломов

А.В. Кривова✉, <https://orcid.org/0000-0002-9722-1285>, krivova267@gmail.com

В.П. Захаров, <https://orcid.org/0000-0002-9345-0291>

А.Н. Шаров, <https://orcid.org/0000-0003-3369-9519>

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Одной из причин первичной инвалидности и высокой летальности среди больных остеопорозом являются переломы, возникшие при минимальной травме, как правило, в результате падения с высоты собственного роста. Конечным звеном в цепи профилактических мероприятий по снижению частоты остеопороза и переломов на его фоне является внедрение в практическую деятельность ортопеда-травматолога фармакологической коррекции дефицита костной ткани. В настоящее время существует ряд препаратов, способных изменить нарушенный метаболизм. Например, использование препарата золедроновой кислоты достоверно снижает риск переломов.

Цель: изучить влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность кости у больных остеопорозом, осложненным переломом проксимального отдела бедра.

Материалы и методы. В проведенном когортном проспективном исследовании 14 пациенток получали золедроновую кислоту в течение 2 лет.

Результаты. При сравнении минеральной плотности костной ткани (МПК) L2-L4 (поясничного отдела) выявлено, что спустя год от начала лечения ее увеличение относительно базового значения составило 4,6%, что было статистически незначимо ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,90 \pm 0,08$ г/см², $p > 0,05$). После 2 лет лечения МПК данного сегмента увеличилась относительно базовых значений на 12% и различия стали статистически значимыми ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$). Прирост МПК за 2-й год лечения на 6% статистически значимо отличался от прироста за 1-й год лечения ($0,90 \pm 0,08$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$).

Сравнительный анализ базовых величин МПК шейки бедра спустя 1-й и 2-й годы лечения не выявил достоверных различий: $0,7075 \pm 0,046$ г/см² против $0,7079 \pm 0,034$ г/см² и $0,70751 \pm 0,046$ г/см² против $0,6630 \pm 0,97$ г/см², $p > 0,05$. Ни в одном случае за 2 года не отмечены новые переломы тел позвонков, только у одной пациентки наблюдался перелом лучевой кости в дистальной трети. Спустя 2 года лечения качество жизни пациенток достоверно улучшилось по шкале «привычная повседневная деятельность» ($p = 0,007$), снизились показатели по шкале «тревога» и «депрессия» ($p > 0,05$).

Обсуждение. В исследовании было получено подтверждение, что даже при наличии выраженной потери костной массы фармакологическая коррекция нарушенного ремоделирования снижает риск новых переломов и улучшает качество жизни.

Выводы. Фармакотерапия золедроновой кислотой в лечении остеопороза и профилактики переломов подтвердила свою эффективность.

Ключевые слова: остеопороз, золедроновая кислота, лечение, профилактика, низкотравматические переломы

Для цитирования: Кривова А.В., Захаров В.П., Шаров А.Н. Роль золедроновой кислоты в лечении остеопороза и профилактике переломов. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-102-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of zoledronic acid in treatment of osteoporosis and prevention of fractures

Alla V. Krivova✉, <https://orcid.org/0000-0002-9722-1285>, krivova267@gmail.com

Valeryi P. Zakharov, <https://orcid.org/0000-0002-9345-0291>

Alexander N. Sharov, <https://orcid.org/0000-0003-3369-9519>

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. One of the causes of primary disability and high mortality, among patients with osteoporosis, are fractures that occur with minimal trauma, as a rule, it is a fall from the height of one's own height. The final link in the chain of preventive measures to reduce the frequency of osteoporosis and fractures on its background is the introduction of pharmacological correction of bone deficiency into the practical activity of an orthopedic traumatologist. Currently, there are several drugs that can change the disturbed metabolism. For example, the use of zoledronic acid significantly reduces the risk of fractures.

Aim: to study the effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients with osteoporosis complicated by a fracture of proximal end of the femur.

Materials and methods. In a prospective cohort study, 14 patients received zoledronic acid for 2 years.

Results. When comparing BMD L2-L4, it was revealed that a year after the start of treatment, its increase relative to the baseline value was 4.6%, but was statistically insignificant ($0.86 \pm 0.078 \text{ g/cm}^2$ versus $0.90 \pm 0.08 \text{ g/cm}^2$, $p > 0.05$). After 2 years of treatment, the BMD of this segment increased, relative to the baseline values, by 12% and the differences became statistically significant ($0.86 \pm 0.078 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.97 \pm 0.076 \text{ g/cm}^2$, $p < 0.05$). The increase in BMD for the second year of treatment by 6% was statistically significantly different from the increase for the first year of treatment ($0.90 \pm 0.08 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.97 \pm 0.076 \text{ g/cm}^2$, $p < 0.05$).

A comparative analysis of the basic units of the IPC hip after 1 and 2 years of treatment did not reveal significant differences: $0.7075 \pm 0.046 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.7079 \pm 0.034 \text{ g/cm}^2$ and $0.70751 \pm 0.046 \text{ g/cm}^2$ compared to $0.6630 \pm 0.97 \text{ g/cm}^2$, $p > 0.05$. In any case, for 2 years not marked new vertebral body fractures. Only one patient had a fracture of the radius in the distal third. The quality of life, after 2 years, significantly improved on the scale of "habitual daily activities" ($p = 0.007$), decreased indicators on the scale of "anxiety" and "depression" ($p > 0.05$).

Discussion. The study confirmed that even in the presence of pronounced bone loss, pharmacological correction of impaired remodeling reduces the risk of new fractures and improves the quality of life.

Conclusion. Pharmacotherapy with zoledronic acid, in our study, confirmed its effectiveness in the treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, zoledronic acid, treatment, prevention, low energy fractures

For citation: Krivova A.V., Zakharov V.P., Sharov A.N. Role of zoledronic acid in treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-2):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-102-109>.

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

ВВЕДЕНИЕ

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

Снижение уровня эстрогена в менопаузу у женщин – главный фактор, предрасполагающий к остеопорозу. У мужчин развитие этой патологии также часто объясняется снижением продукции половых гормонов, например, тестостерона. У обоих полов, впрочем, на развитие болезни оказывает влияние большое количество различных предрасполагающих факторов и существует тесное взаимодействие между наследственными и внешними причинами [2–4].

Известно, что формирование кости происходит в ранние годы жизни; их масса достигает максимума к 18–20 годам. Генетические, гормональные, алиментарные и механические причины могут привести к тому, что пиковая масса костей может быть меньше оптимальной. Риск, присущий этой ситуации, достаточно значителен, т. к. вещество кости, сформировавшееся в ранние годы жизни, расходуется в процессе старения. Низкая пиковая масса кости и среднее или больше среднего значение потери массы кости в течение нескольких лет приводят к развитию остеопороза [5, 6].

Последние годы, т. е. 2 десятилетия XXI в., ознаменованы значительным прогрессом в изучении остеопороза во всем мире [2, 4]. На международном уровне достигнуто согласие относительно определения (дефиниции) этого заболевания, установлена его мультифакторная природа, выявлены основные факторы риска, уточнены патогенетические механизмы, лежащие в основе потери массы костной ткани [7]. Современные инструментальные и лабораторные методы ранней диагностики остеопороза позволяют определять его еще на доклиническом этапе и корректировать эффективность его лечения [2].

Эпидемиологические исследования указывают, что после 50 лет у каждой второй женщины и у каждого пятого мужчины происходит перелом кости [3]. К переломам проксимального отдела бедренной кости относят переломы шейки бедренной кости и ее вертельной области, что соответствует кодам S72.0; S72.1 Международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра. Эти две локализации переломов встречаются с приблизительно одинаковой частотой [8], но их распределение имеет некоторые особенности. Так, лица с чрезвычайными переломами бедра в среднем на 5 лет старше, чем пациенты с переломами шейки бедра, кроме того, у них чаще отмечаются различные сопутствующие хронические заболевания. Частота переломов бедра широко варьируется между отдельными регионами земного шара, достигая пяти-, десятикратных различий между популяциями [9, 10].

Старение населения¹ оказывает непосредственное влияние на проблемы, с которыми столкнется отечественная травматология и ортопедия в ближайшем будущем [11]. В Российской Федерации в 2008 г. доля лиц старше 50 лет составила 31% всего населения [12]. К 2050 г. в России на фоне снижения общей численности населения доля людей 50 лет и старше увеличится до 56%, а людей 70 лет и старше – до 20%, а значит и увеличится число лиц, страдающих остеопорозом и его осложнением – переломом проксимального отдела бедренной кости [13–15]. Эти результаты демографических исследований необходимо учитывать, т. к. на них базируются программы развития медицины и здравоохранения².

По своим медико-социальным последствиям остеопороз является серьезной проблемой здравоохранения всех стран [12, 16]. В США и Европе пребывание на боль-

¹ Бюллетень «Предположительная численность населения Российской Федерации». Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13285>.

² Варезкая-Чивилихина Н.Б. Диагностика и профилактика остеопороза у лиц старших возрастных групп, проживающих в социальных учреждениях: дис. ... к-та мед. наук. Москва; 2006. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16173881>.

ничном листе из-за переломов, связанных с остеопорозом, достигает 2,9 млн дней, из них 41% обусловлен переломами проксимального отдела бедра. Ежегодные прямые затраты на лечение переломов бедра составляют 85% средств, затраченных на лечение всех переломов [17]. В Англии расходы на лечение переломов в 2001 г. сопоставимы с бюджетом Олимпиады 2012 г., а длительность бессимптомного протекания заболевания обуславливает позднее обращение пациентов к специалисту. В связи с этим остеопороз часто диагностируется ретроспективно [18, 19]. Ведущие российские и зарубежные специалисты [20] определяют социальную значимость остеопороза высокой частотой низкотравматических переломов различной локализации, что также приводит к большим материальным затратам в области охраны здоровья граждан [21, 22]. Усредненная стоимость 1 года лечения остеопороза, осложненного переломом, составляет свыше 60 тыс. руб., а прямые медицинские затраты на лечение низкотравматических переломов пяти основных локализаций за один год могут достигать около 25 млрд руб. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах России, 35 млн от всего населения, т. е. 24% населения России, представляют собой группу потенциального риска переломов на фоне остеопороза [15, 11].

Распространенность остеопороза в России соответствует аналогичным показателям государств Западной Европы и Северной Америки [23, 24]. По последним данным, в нашей стране среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44% соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом [25].

По нашим более ранним данным, именно пожилой возраст является причиной неоправданно низкой госпитализации и, соответственно, низкой хирургической активности при лечении переломов проксимального отдела бедренной кости. Так, в Твери за период 1994–2004 гг. были госпитализированы только 395 пациентов из 2082, что составило 19%. Причем из этих 395 больных оперативное лечение получили 238, т. е. 11,4% от общего числа пациентов. Низкий процент госпитализации не только ухудшает качество жизни, но и увеличивает смертность [12, 21]. Поэтому в задачу врачей амбулаторного звена входит не только ранняя диагностика остеопороза, но и назначение медикаментозных препаратов для его лечения и профилактики.

По имеющимся на сегодня данным Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, среди пациентов, обращающихся в травматологические пункты с различными жалобами, остеопороз диагностируется в возрастной группе 35–50 лет у каждого 20-го пациента. «Омоложение» остеопороза, наблюдаемое в последние годы, является причиной того, что все чаще переломы, вследствие адекватного травматического воздействия, происходят на его фоне [26].

Для лечения остеопороза и профилактики новых переломов, в т. ч. и переломов проксимального отдела бедренной кости, используется ряд препаратов, одними

из которых являются препараты на основе золедроновой кислоты. Доказано, что эффективность медикаментозной терапии существенным образом зависит от приверженности пациента к лечению. Длительное лечение пероральными препаратами могут выдержать не все пациенты, особенно если учесть, что значительная часть больных старших возрастных групп ежедневно получает большой объем различных медикаментов. Поэтому актуальным является широкое использование препаратов золедроновой кислоты, не требующих ежедневного перорального приема. Фармакотерапия остеопороза позволяет снизить риск низкоэнергетических переломов, что соответственно снизит его негативное влияние на здоровье граждан, уменьшит процент инвалидизации трудоспособного населения и значительно снизит затраты на лечение [21, 22].

В рамках данной работы, проводилось изучение возможности использования золедроновой кислоты для увеличения массы костной ткани с целью профилактики переломов и лечения остеопороза.

Цель: изучить влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность кости у больных остеопорозом, осложненным переломом проксимального отдела бедра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – когортное проспективное. Критерии включения пациенток для назначения фармпрепаратов: женщины в возрасте старше 55 лет с длительностью менопаузы не менее 2 лет, не получавшие ранее какого-либо лечения по поводу системного остеопороза или лица более молодого возраста с хирургической менопаузой длительностью не менее 4–5 лет.

Диагноз системного остеопороза подтверждался наличием потери минеральной плотности кости (МПК), превышающей 2,5 SD по Т-критерию в одном из исследуемых сегментов: поясничный отдел позвоночника (L2–L4) или проксимальный отдел бедренной кости; а также наличием перелома тела позвонка типичного для остеопороза (компрессионный перелом, возникший без видимой травмы или обнаруженный при рентгенографии в грудном или поясничном отделе позвоночника). В поясничном отделе позвоночника допускалось наличие перелома только одного тела.

Критериями исключения являлись низкий уровень кальция крови и гипокальциурия, т. к. эти отклонения расценивались как проявления гиповитаминоза D₃. В исследование не вошли пациентки, у которых потеря МПК превышала 4 SD по Т-критерию, а также пациентки, у которых в поясничном отделе позвоночника было 2 и более переломов тел позвонков. Набор пациенток в группу продолжался в течение 2006–2010 гг.

Оценка эффективности лечения проводилась повторными измерениями МПК с помощью остеоденситометрии с интервалом в 1 год в сегментах L2–L4 и шейке бедренной кости. Кроме того, до лечения и в процессе лечения выполнялись рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника (профильная рентгенограмма) и оценивалось наличие новых переломов. Также оценива-

лась интенсивность болевого синдрома, проводилась оценка качества жизни пациентов, безопасности и переносимости препарата. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQol EQ-5D, оценивались такие показатели, как подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль и дискомфорт, наличие тревоги и депрессии, самооценка здоровья (стабильная визуальная шкала). Оценка безопасности проводилась на основании выявления жалоб со стороны различных органов и систем, которые появлялись на фоне приема препарата, либо на основании результатов рентгенологических или денситометрических исследований, а также появления клинически значимых отклонений в анализах.

14 пациенток получали золедроновую кислоту в течение 2 лет. Введение препарата в/в проводилось 1 раз в год. При приеме бисфосфонатов пациенткам рекомендовалось ежедневно 500 мг карбоната кальция, молочные продукты и 400 МЕ витамина D.

Набор больных был ограничен по экономическим причинам.

При оценке влияния фармпрепарата статистические выборки существенно не отличались от нормального распределения, поэтому был использован метод дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Группа больных, обследованных до лечения, расценивалась как контрольная группа, для парных сравнений применялся критерий Даннета. Для среднего значения рассчитывался обычный 95% интервал. В случае сравнения 2 групп использовался тест Стьюдента для парных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первично в работе оценивали влияние золедроновой кислоты на МПК, затем определялось количество новых переломов тел позвонков и качество жизни пациенток с остеопорозом. Препарат получали 14 пациенток. Все пациентки проходили лечение и были под наблюдением в течение 2 лет.

Статистические выборки существенно не отличались от нормального распределения, поэтому был использован метод дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Группа больных, обследованных до лечения, была принята как контрольная, для парных сравнений применялся критерий Даннета, для среднего значения рассчитывался 95% интервал. В случае сравнения 2 групп использовался тест Стьюдента для парных выборок. Данные использования препарата золедроновой кислоты представлены в *табл. 1* и *табл. 2*.

При сравнении МПК L2-L4 выявлено, что спустя год от начала лечения ее увеличение относительно базового значения составило 4,6%, что было статистически незначимым ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,90 \pm 0,08$ г/см², $p > 0,05$). После 2 лет лечения МПК данного сегмента увеличилась относительно базовых значений на 12% и различия стали статистически значимыми ($0,86 \pm 0,078$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$). Оказалось также, что прирост МПК за 2-й год лечения на 6% статистически значимо отличался от прироста за 1-й год лечения ($0,90 \pm 0,08$ г/см² против $0,97 \pm 0,076$ г/см², $p < 0,05$).

Из-за отсутствия достаточного числа наблюдений по Т-критерию в L2-L4 проведено только парное сравнение результатов лечения до и после двухлетнего периода. Отмечена только статистически незначимая тенденция к повышению МПК на уровне выборки: с $1,4 \pm 0,82$ г/см² до $0,8 \pm 0,72$ г/см².

Сравнительный анализ базовых величин МПК с данными показателя спустя 1-й и 2-й годы лечения не выявил достоверных различий: $0,7075 \pm 0,046$ г/см² против $0,7079 \pm 0,034$ г/см² и $0,70751 \pm 0,046$ г/см² против $0,6630 \pm 0,97$ г/см², $p > 0,05$. При сравнении по Т-критерию также не было выявлено различий изменения МПК шейки левого бедра до и после двухлетнего лечения ($-2,8 \pm 0,49$ г/см² против $-2,78 \pm 0,44$ г/см², $p > 0,05$).

Несмотря на то, что препарат золедроновой кислоты назначался пациентам с более выраженной потерей МПК, ни в одном случае за 2 года не были отмечены новые переломы тел позвонков. Только у одной пациент-

● **Таблица 1.** Динамика изменений МПК L2-L4 на фоне приема препарата в течение 2 лет

● **Table 1.** Dynamics of changes in BMD L2-L4 against the background of taking the drug for 2 years

| | Среднее значение (M), г/см ² | Численность пациентов (n) | Стандартное отклонение (SD) | Стандартная ошибка среднего значения (SE) |
|---------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|---|
| МПК до лечения | 0,8628 | 14 | 0,14752 | 0,03943 |
| МПК спустя 1 год лечения | 0,9021 | 14 | 0,15176 | 0,04056 |
| МПК спустя 2 года лечения | 0,9680 | 14 | 0,14319 | 0,03827 |

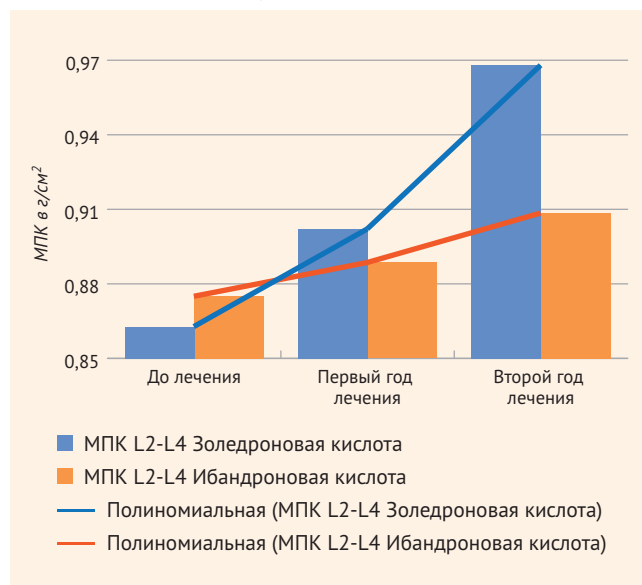
● **Таблица 2.** Динамика изменений МПК шейки бедра на фоне приема препарата в течение 2 лет

● **Table 2.** Dynamics of changes in the BMD of the femoral neck against the background of taking the drug for 2 years

| | Среднее значение (M), г/см ² | Численность пациентов (n) | Стандартное отклонение (SD) | Стандартная ошибка среднего значения (SE) |
|---------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|---|
| МПК до лечения | 0,7075 | 14 | 0,08882 | 0,02374 |
| МПК спустя 1 год лечения | 0,7079 | 14 | 0,08411 | 0,02248 |
| МПК спустя 2 года лечения | 0,6630 | 14 | 0,18193 | 0,04862 |

● **Рисунок.** Динамика МПК в L2–L4 после 2 лет приема препаратов золедроновой кислоты и ибандроновой кислоты (указаны полиномиальные линии тренда)

● **Figure.** Dynamics of BMD in L2–L4 after 2 years of taking zoledronic acid and ibandronic acid drugs (the polynomial trend lines are indicated)



ки наблюдался перелом лучевой кости в дистальной трети (через 2 мес. после введения препарата пациентка упала на улице, поскользнувшись на льду).

Качество жизни пациенток спустя 2 года достоверно улучшилось по шкале «привычная повседневная деятельность» ($p = 0,007$), снизились показатели по шкале «тревога» и «депрессия» ($p > 0,05$). По остальным шкалам значимых различий не выявлено. Не исключаем, что отсутствие различий связано с небольшим числом наблюдений.

Исходя из представления, что золедроновая кислота относится к азотсодержащим бисфосфонатам, был проведен сравнительный анализ 2-летней динамики МПК, т. к. в этом сегменте была отмечена достоверная прибавка массы костной ткани на фоне проводимой терапии. Результат сравнения представлен на рис.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование фармпрепаратов, способных изменять ремоделирование костной ткани и повышать МПК, не только снижает риск новых переломов, но и положительно влияет на качество жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы для лечения постменопаузальной формы остеопороза и для профилактики посттравматических переломов у мужчин активно применяется аминоксодержащий бисфосфонат, золедроновая кислота. Механизм влияния препарата на резорбцию костной ткани носит комплексный, сложный характер. Показано, что золедронат, как и другие аминоксодержащие препараты этой группы, блокирует фарнезилпирофосфатсинтазу, нарушая внутриклеточный метаболизм мевалоновой кислоты, что ведет к резкому снижению резорбирующей активности

остеокластов [18] и стимуляции их апоптоза, сопровождающейся уменьшением их числа. Кроме того, золедронат может тормозить остеокластогенез, ограничивая избыточную пролиферативную активность клеток за счет блокирующего влияния на их деление в G1/S-фазе клеточного цикла, опосредованного через р38 митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) [27–29].

В многоцентровом исследовании HORIZON, которое продолжалось 3 года, было выявлено, что риск переломов тел позвонков снижается на 70% по сравнению с плацебо (3,3% в группе лечения и 10,9% в группе плацебо). Относительный риск переломов тел позвонков составил 0,3 (95% ДИ 0,24–0,3). Также прием препарата за 3 года снизил риск переломов проксимального отдела бедра на 41% (1,4% в группе лечения против 2,5% в группе плацебо). Отношение рисков для переломов проксимального отдела бедра в исследуемых группах составило OR = 0,59 (95% ДИ 0,42–0,83). Снижение риска переломов было связано с достоверным приростом МПК за этот период. Так, МПК проксимального отдела бедра увеличилась на 6,02%, тел позвонков – на 6,71% и шейки бедра – на 5,06%. Увеличение оказалось достоверным по отношению к группе плацебо ($p < 0,001$) [30, 31].

Таким образом, как следует из приведенных данных, лечение системного остеопороза фармпрепаратами за счет увеличения МПК в значительной степени снижает риск развития переломов.

Снижение риска перелома остается главной задачей врачей разных специальностей и ортопедов-травматологов, прежде всего. Решение этой задачи в настоящее время достигается проведением фармакотерапии у пациентов из группы риска развития остеопороза. Целью назначения препаратов является не только изменение метаболизма костной ткани, но и увеличение массы кости. Увеличение массы костной ткани, как известно, является фактором, снижающим риск развития переломов на фоне остеопороза, в т. ч. и переломов проксимального отдела бедренной кости. Имеется большой выбор фармпрепаратов, однако наиболее интересным нам представилось использование препарата золедроновой кислоты.

Требуется специальное обсуждение целесообразности разделения (хотя и условного) тактики ведения пациентов на два направления: профилактика остеопороза и его лечение. Под профилактикой остеопороза подразумевают предотвращение потери костной массы у пациентов с остеопенией или даже нормальной МПКТ, а под лечением – снижение риска остеопоротических переломов. Однако это разделение не имеет существенного значения для клинической практики и теоретически не обосновано, т. к. в основе подавляющего большинства применяемых в настоящее время эффективных не фармакологических и фармакологических подходов лежит один общий механизм, связанный с подавлением костной резорбции. Под профилактическими мероприятиями следует подразумевать рекомендации для лиц молодого возраста в отношении увеличения пиковой костной массы, а для лиц пожилого возраста с остеопорозом – профилактику случайных потерь равновесия [32].

Необходимо иметь в виду, что на фоне приема антиостеопоретических препаратов для существенного снижения частоты переломов необходима длительная, многолетняя (вероятно, пожизненная) терапия, поскольку ее эффект быстро нивелируется после прерывания лечения. Особое внимание в последнее время уделяется оценке эффективности препаратов кальция и витамина D как наиболее доступного и теоретически хорошо обоснованного подхода к снижению риска остеопоретических переломов [33, 34]. Имеются данные о том, что субклинический дефицит кальция и витамина D, приводя к увеличению уровня паратиреоидного гормона, играет важную роль в патогенезе остеопороза [35–37].

У пациентов с остеопорозом, не зависимо от возраста, наблюдается снижение кишечной абсорбции кальция, что приводит к отрицательному кальциевому балансу. Снижение фракционной абсорбции кальция ассоциируется с увеличением риска переломов, чаще всего переломов бедра [38]. Поскольку в норме абсорбция кальция регулируется витамином D, развитие остеопороза и увеличение риска переломов отражает дефицит витамина D или резистентность к витамину D, по крайней мере, у пациентов пожилого возраста.

Вопрос диспансеризации особенно актуален, учитывая, что из всех пациентов, страдающих остеопорозом, в среднем по стране только 31% больных находится под диспансерным наблюдением. В Центральном федеральном округе этот показатель равняется 22,7%, в Северо-Западном – 18,0% [11].

По имеющимся данным, большинство ортопедов за рубежом также не диагностируют остеопороз и редко его лечат несмотря на то, что именно остеопороз был причиной перелома. Так показано, что пострадавшим с переломами различной локализации рентгеновская денситометрия выполняется редко: от 0,5% до 32% всех случаев, в среднем в 11% [39, 40]. Процент больных, которым назначаются в послеоперационном периоде антирезорбтивные препараты, составляет от 0,5% до 38% и только 10% всех больных получают адекватное лечение. Анализ

лечения 23 146 больных с переломом шейки бедренной кости [41] показал, что только 6% больных 45 лет и старше получали бисфосфонаты в течение года после травмы. В то же время, назначение препаратов, способных увеличивать массу и количество костной ткани, в качестве профилактики переломов является общемировой практикой.

В нашем исследовании было подтверждено положительное влияние препарата золедроновой кислоты на МПК и снижение риска новых переломов. Эффективность комбинированной терапии подтверждалась и улучшением качества жизни: достоверно увеличилась повседневная активность. Тот факт, что на 2 году приема препарата МПК увеличилась даже больше, чем за 1-й год лечения, подчеркивает целесообразность диспансеризации, т. к. в этом случае возможен контроль при проведении длительного лечения. Его результаты были отмечены при назначении золедроновой кислоты: прирост МПК увеличивался на 2-м году лечения (4,6% против 6% ($0,90 \pm 0,08$ против $0,97 \pm 0,076$, $p < 0,05$). Таким образом, было получено подтверждение, что даже при наличии выраженной потери костной массы, фармакологическая коррекция нарушенного ремоделирования снижает риск новых переломов и улучшает качество жизни.

ВЫВОДЫ

Полученные данные нашего исследования отражают общемировую тенденцию к увеличению заболеваемости остеопорозом, что требует внедрения обязательной медикаментозной фармакотерапии не только для лечения остеопороза, но и для профилактики переломов. Применение ингибитора костной резорбции, азотсодержащего бисфосфоната на основе золедроновой кислоты, способного увеличивать массу и количество костной ткани, рекомендовано для лечения и профилактики остеопороза, что и подтверждено в нашем исследовании. MC

Поступила / Received 20.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2021

Принята в печать / Accepted 07.12.2021

Список литературы

1. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08761-5).
2. Alexeeva L., Burkhardt P., Christiansen C., Cooper C., Delmas P., Johnell O. et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organization – Technical Report Series*. 1994;(843):1–129. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Kanis J.A., Delmas P., Burkhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997;7(4):390–406. <https://doi.org/10.1007/BF01623782>.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: ООО «Стин»; 1997. 429 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24393755&>.
5. Чернова Т.О. Роль физических упражнений для профилактики и лечения остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 1999;(3):41–42.
6. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза: новый взгляд на «старую» проблему. *РМЖ*. 2000;(19):907–912. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Profilaktika_i_lechenie_glyukokortikoidnogo_osteoporoza_novyy_vzglyad_na_staruyu_problemu/.
7. Peck W.A. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:170–210.
8. Kanis J.A., McCloskey E.V. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*. 1996;18(3):S127–S132. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00493-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00493-9).
9. Bruyère O., Roux C., Badurski J., Isaia G., de Vernejoul M.C., Cannata J. et al. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3041–3045. <https://doi.org/10.1185/030079907X242818>.
10. Roy D.K., Pye S.R., Lunt M., O'Neill T.W., Todd C., Raspe H. et al. Falls explain between-center differences in the incidence of limb fracture across Europe. *Bone*. 2002;31(6):712–717. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00909-2](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00909-2).
11. Миронов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние специализированной амбулаторной травматолого-ортопедической помощи пострадавшим от травм и больным с патологией костно-мышечной системы. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. 2010;(1):3–8.
12. Миронов С.П., Родионова С.С., Андреева Т.М. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. 2009;(1):3–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11991797>.
13. Carter N.D., Khan K.M., McKay H.A., Petit M.A., Waterman C., Heinonen A. et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65-to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled

- trial. *CMAJ*. 2002;167(9):997–1004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12403738/>.
14. Комиссаров А.Н., Пальшин Г.А., Родионова С.С. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди жителей города Якутска. *Остеопороз и остеопатии*. 2004;(1):2–3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedrennoy-kosti-sredi-zhiteley-goroda-yakutska>.
 15. Михайлов Е.Е., Меньшикова Л.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России. *Материалы Российского конгресса по остеопорозу*. М.; 2003. 44 с.
 16. Миронов С.П., Родионова С.С. Современное состояние проблемы остеопороза. *Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии*. 2003;(13):3–5.
 17. Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз – медицинская и социальная проблема. *Профилактическая медицина*. 2009;12(6):8–13.
 18. Amanat N., McDonald M., Godfrey C., Bilston L., Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):867–882. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070318>.
 19. Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P., Rettinger H.I., Rodbard H.W., Rubenstein H.A. et al. American association of endocrinologists (AAEC) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract*. 2003;9(6):544–564. <https://doi.org/10.4158/EP.9.6.544>.
 20. Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
 21. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2000;(1):9–14.
 22. Hernandez J.L., Olmos J.M., Alonso M.A., González-Fernández C.R., a Martínez J., Pajarón M., et al. Trend in hip fracture epidemiology: a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464–470. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0008-7>.
 23. Kanis J.A. *Assessment of osteoporosis at the primary health care level*. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. UK: University of Sheffield; 2008. 339 p. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
 24. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.-Y., Borgstrom F. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>.
 25. Лесняк О.М., Норой Л. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;(2):45–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoza-v-stranah-vostochnoy-evropy-i-tsentralnoy-azii-2010>.
 26. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Романова М.А., Синицына О.С. и др. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации. В: *Форум остеопороза*. Санкт-Петербург, 23–25 сентября 2012. СПб.; 2012. с. 23–27.
 27. Chuah C., Barnes D.J., Kwok M., Corbin A., Deininger M.W.N., Druker B.J., Melo J.V. Zoledronate inhibits proliferation and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells. *Leukemia*. 2005;19(11):1896–1904. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403949>.
 28. Iguchi T., Miyakawa Y., Saito K., Nakabayashi C., Nakanishi M., Saya H. et al. Zoledronate-induced S-phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol*. 2007;31(2):285–291. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611684/>.
 29. Merrell M.A., Wakchoure S., Lehenkari P.P., Harris K.W., Selander K.S. Inhibition of the mevalonate pathway and activation of p38 MAP kinase are independently regulated by nitrogen-containing bisphosphonates in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;570(1–3):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.05.075>.
 30. Hamdy R.C. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther*. 2010;18(4):321–335. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6287>.
 31. Lynn H.S., Lau E.M., Au B., Leung P.C. Bone mineral density reference norms for Hong Kong Chinese. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1663–1668. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1899-z>.
 32. Ensrud K.E., Blackwell T.L., Cauley J.A., Cummings S.R., Barrett-Connor E., Dam T.-T.L. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):101–116. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03201.x>.
 33. Родионова С.С., Кривова А.В. Остеогенон при комбинированном лечении переломов. *Трудный пациент*. 2007;15–16(5):15–18. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/6258/>.
 34. Родионова С.С., Кривова А.В. Использование остеогенона при замедлении форм пика костной ткани. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(2):100–102.
 35. Bonnaire F., Lein T., Engler K.-J. Treatment of femoral neck fractures. *Chirurg*. 2008;79(6):595–611. <https://doi.org/10.1007/s00104-008-1551-5>.
 36. Boskey A.L., Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010;89(12):1333–1348. <https://doi.org/10.1177/0022034510377791>.
 37. Going S., Lohman T., Houtkooper L., Metcalfe L., Flint-Wagner H., Blew R. et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):637–643. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1436-x>.
 38. Кривова А.В., Дорощенко Р.Н., Прошин А.Д., Ретисов С.Н., Легинский А.В. Нарушение формирования пика костной массы как фактор риска развития ОП у женщин старших возрастных групп. *Вестник травматологии и ортопедии*. 2008;2:20–24.
 39. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004;15(3):767–778. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1675-5>.
 40. Gafni R.I., Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics*. 2007;119(Supplement_2):S131–S136. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023D>.
 41. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V., Mertens R., Sumkay F., Vannecke C. et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg*. 2008;90(10):2142–2148. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00864>.

References

1. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08761-5).
2. Alexeeva L., Burkhardt P., Christiansen C., Cooper C., Delmas P., Johnell O. et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organization – Technical Report Series*. 1994;(843):1–129. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Kanis J.A., Delmas P., Burkhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1997;7(4):390–406. <https://doi.org/10.1007/BF01623782>.
4. Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. *The problem of osteoporosis in rheumatology*. Moscow: LLC “Steen”; 1997. 429 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24393755&>.
5. Chernova T.O. The role of physical exercises for the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 1999;(3):41–42. (In Russ.)
6. Nasonov E.L. Prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis: a new look at the “old” problem. *RMJ*. 2000;(19):907–912. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Profilaktika_i_lechenie_glyukokortikoidnogo_osteoporoza_novyy_vzglyad_na_staruyu_problemu/.
7. Peck W.A. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991;90:170–210.
8. Kanis J.A., McCloskey E.V. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*. 1996;18(3):S127–S132. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00493-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00493-9).
9. Bruyère O., Roux C., Badurski J., Isaia G., de Vernejoul M.C., Cannata J. et al. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3041–3045. <https://doi.org/10.1185/030079907X242818>.
10. Roy D.K., Pye S.R., Lunt M., O'Neill T.W., Todd C., Raspe H. et al. Falls explain between-center differences in the incidence of limb fracture across Europe. *Bone*. 2002;31(6):712–717. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00909-2](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00909-2).
11. Mironov S.P., Eskin N.A., Andreeva T.M. The state of specialized outpatient trauma and orthopedic care for victims of injuries and patients with pathology of the musculoskeletal system. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova = N.N. Priorov Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2010;(1):3–8. (In Russ.)
12. Mironov S.P., Rodionova S.S., Andreeva T.M. Organizational aspects of the problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova = N.N. Priorov Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2009;(1):3–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11991797>.
13. Carter N.D., Khan K.M., McKay H.A., Petit M.A., Waterman C., Heinonen A. et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled

- trial. *CMAJ*. 2002;167(9):997–1004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12403738/>.
14. Komissarov A.N., Palshin G.A., Rodionova S.S. The frequency of fractures of the proximal femur among residents of Yakutsk. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2004;(1):2–3. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedrennoy-kosti-sredi-zhiteley-goroda-yakutska>.
 15. Mikhailov E.E., Menshikova L.V., Ershova O.B. Epidemiology of osteoporosis and fractures in Russia. *Materials of the Russian Congress on Osteoporosis*. Moscow; 2003. 44 p. (In Russ.)
 16. Mironov S.P., Rodionova S.S. The current state of the problem of osteoporosis. *Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii = The Problem of Osteoporosis in Traumatology Orthopedics*. 2003;(13):3–5. (In Russ.)
 17. Skripnikova I.A., Oganov R.G. Osteoporosis – a medical and social problem. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2009;12(6):8–13. (In Russ.)
 18. Amanat N., McDonald M., Godfrey C., Bilston L., Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):867–882. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070318>.
 19. Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P., Rettinger H.I., Rodbard H.W., Rubenstein H.A. et al. American association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract*. 2003;9(6):544–564. <https://doi.org/10.4158/EP.9.6.544>.
 20. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
 21. Ershova O.B., Semenova O.V., Degtyarev A.A. Results of a prospective study of the outcomes of fractures of the proximal femur in the elderly. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2000;(1):9–14. (In Russ.)
 22. Hernandez J.L., Olmos J.M., Alonso M.A., González-Fernández C.R., a Martínez J., Pajarón M., et al. Trend in hip fracture epidemiology: a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):464–470. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0008-7>.
 23. Kanis J.A. *Assessment of osteoporosis at the primary health care level*. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. UK: University of Sheffield; 2008. 339 p. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
 24. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.-Y., Borgstrom F. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>.
 25. Lesnyak O.M., Noroy L. Audit of the state of the problem of osteoporosis in Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2011;(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoza-v-stranah-vostochnoy-evropy-i-tsentrallyy-azii-2010>.
 26. Ershova O.B., Belova K.Yu., Belov M.V., Ganert O.A., Romanova M.A., Sinitsyna O.S. et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur in the urban population of the Russian Federation. In: *Osteoporosis Forum*. St Petersburg; 2012, pp. 23–27. (In Russ.)
 27. Chuah C., Barnes D.J., Kwok M., Corbin A., Deininger M.W.N., Druker B.J., Melo J.V. Zoledronate inhibits proliferation and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells. *Leukemia*. 2005;19(11):1896–1904. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403949>.
 28. Iguchi T., Miyakawa Y., Saito K., Nakabayashi C., Nakanishi M., Saya H. et al. Zoledronate-induced S-phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol*. 2007;31(2):285–291. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611684/>.
 29. Merrell M.A., Wakchoure S., Lehenkari P.P., Harris K.W., Selander K.S. Inhibition of the mevalonate pathway and activation of p38 MAP kinase are independently regulated by nitrogen-containing bisphosphonates in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;570(1–3):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.05.075>.
 30. Hamdy R.C. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther*. 2010;18(4):321–335. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6287>.
 31. Lynn H.S., Lau E.M., Au B., Leung P.C. Bone mineral density reference norms for Hong Kong Chinese. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1663–1668. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1899-z>.
 32. Ensrud K.E., Blackwell T.L., Cauley J.A., Cummings S.R., Barrett-Connor E., Dam T.-T.L. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):101–116. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03201.x>.
 33. Rodionova S.S., Krivova A.V. Osteogenon in the combined treatment of fractures. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2007;15–16(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/articles/6258/>.
 34. Rodionova S.S., Krivova A.V. The use of osteogenon in slowing down the forms of peak bone tissue. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics*. 2008;3(2):100–102. (In Russ.)
 35. Bonnaire F., Lein T., Engler K.-J. Treatment of femoral neck fractures. *Chirurg*. 2008;79(6):595–611. <https://doi.org/10.1007/s00104-008-1551-5>.
 36. Boskey A.L., Coleman R. Aging and bone. *J Dent Res*. 2010;89(12):1333–1348. <https://doi.org/10.1177/0022034510377791>.
 37. Going S., Lohman T., Houtkooper L., Metcalfe L., Flint-Wagner H., Blew R. et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):637–643. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1436-x>.
 38. Krivova A.V., Doroshenko R.N., Proshin A.D., Fetisov S.N., Leninsky A.V. Violation of the formation of peak bone mass as a risk factor for the development of OP in women of older age groups. *Vestnik travmatologii i ortopedii = Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2008;2:20–24. (In Russ.)
 39. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after fragility fracture: a systematic review. *Osteoporosis Int*. 2004;15(3):767–778. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1675-5>.
 40. Gafni R.I., Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics*. 2007;119(Supplement_2):S131–S136. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023D>.
 41. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V., Mertens R., Sumkay F., Vannecke C. et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg*. 2008;90(10):2142–2148. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.00864>.

Информация об авторах:

Кривова Алла Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; krivova267@gmail.com

Захаров Валерий Петрович, к.м.н., заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Шаров Александр Николаевич, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Information about the authors:

Alla V. Krivova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; krivova267@gmail.com

Valery P. Zakharov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Alexander N. Sharov, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia