

**Хакимов Умеджон Рауфович**

**ПЕРВИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН (ФАКТОРЫ РИСКА И  
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ)**

14.01.15 - Травматология и ортопедия

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва-2019 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Родионова Светлана Семеновна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Пальшин Геннадий Анатольевич**  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и медицины катастроф Медицинского института, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, профессор **Минасов Тимур Булатович**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии и ортопедии с курсом Института дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт ревматологии" (ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой).

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в научном отделе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Сиротин Иван Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Длительное время остеопороз (ОП) рассматривался как сугубо «женская» болезнь, но за последние годы ситуация изменилась. Проведенные эпидемиологические исследования выявили, что заболевание у мужчин не является редкостью и у лиц старше 50 лет его частота по данным различных исследователей колеблется от 3% до 6% [Chang K.P. 2004, Compston J. 2012, Cosman F. 2014, Kiebzak G.M. 2002], а смертность при переломах бедренной кости, возникших на фоне остеопороза [Binkley N. 2006], даже выше чем у женщин. Увеличивают смертность и повторные переломы, которые [Jiang H.X. 2005] отмечаются у 2/3 пациентов мужчин старше 50 лет, уже имевших ранее перелом на фоне остеопороза. К 2014 году в Европе клинически подтвержденный диагноз ОП был зарегистрирован у 5,5 миллионов мужчин старше 50 лет [Wade S.W. 2014].

По прогнозам ожидается дальнейший рост, как частоты заболевания, так и количества переломов. Так к 2025 только количество переломов тел позвонков на фоне ОП увеличится в Испании на- 48%; Франции- 38%; Италии- 36%; Швеции-34%; Германии- 33%; Великобритании- 32% [Khosla S. 2011]. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, также свидетельствуют как о высокой распространенности, так и тенденции к дальнейшему росту частоты заболевания и переломов на его фоне у мужчин старше 50 лет [Гладкова Е.Н. 2011, Лесняк О.М. 2017].

Наряду с переломами проксимального отдела бедренной кости у мужчин с ОП серьезные проблемы возникают и при переломах тел позвонков, которые вносят свою лепту в увеличение смертности. Несмотря на то, что большинство переломов тел позвонков происходит без выраженной боли, у пациентов наблюдается снижение роста, появляется или усугубляется дыхательная дисфункция и в конечном счете, происходит социальная самоизоляция [Burger H. 1994, Scane A.C. 1996]. Ухудшается не только качество жизни, но и ее длительность [Lau E. 2008].

Остается неясной и возможность фармакологической коррекции нарушений метаболизма костной ткани при первичном ОП у мужчин, хотя в настоящее время есть работы об использовании бисфосфонатов (БФ) для лечения остеопороза у мужчин [Sim I.W. 2013], витамина-D и его активных метаболитов [Schwarz P. 2014]. Но, как правило, в этих работах не выделяется факт применения препаратов у мужчин именно для коррекции нарушений, обусловленных первичным остеопорозом [Schwarz P. 2014]. Выше изложенное стало основанием для выполнения настоящей работы.

**Цель исследования:** Оценить влияние известных факторов риска на формирование дефицита минеральной плотности костной ткани и патогенез патологических переломов при

первичном остеопорозе у мужчин и обосновать необходимость оценки нарушения ремоделирования костной ткани для персонализированного подхода к лечению патологии.

**Задачи исследования:**

1. Оценить влияние возраста, индекса массы тела (ИМТ), вредных привычек (курение, злоупотребления алкоголем), генетических нарушений на величину дефицита минеральной плотности костной ткани.

2. Оценить влияние возраста, индекса массы тела (ИМТ), вредных привычек (курение, злоупотребления алкоголем), генетических нарушений на риск переломов при первичном остеопорозе у мужчин.

3. Изучить особенности нарушений ремоделирования костной ткани у пациентов различных возрастных групп и связь этих отклонений с изучаемыми факторами риска остеопороза и переломами.

4. Обосновать целесообразность исследования маркеров ремоделирования и показателей гомеостаза кальция для персонализированного подхода к лечению пациентов с первичным остеопорозом.

5. Изучить возможность использования альфакальцидола в комбинации с препаратами кальция при низкооборотных формах остеопороза у мужчин.

6. Оценить эффективность ибандроната в комбинации с альфакальцидолом и препаратами кальция при первичных формах высокооборотного остеопороза у мужчин.

**Научная новизна исследования:**

1. Выявлено, что при первичном остеопорозе у мужчин дефицит МПК формируется в период набора пиковой массы кости, достоверно связан с мутациями в гомозиготной форме генов rs2412298 и rs1800012, гена - кандидата rs2228570 (при мутации в гомозиготной форме влияет на гомеостаз кальция), достоверно увеличивается при повышении интенсивности ремоделирования или только интенсивности резорбции, хотя у большей части пациентов выявляется на фоне низкой или нормальной интенсивности ремоделирования.

2. Получены доказательства, что при первичных формах остеопороза у мужчин могут быть различные варианты нарушений интенсивности ремоделирования костной ткани (повышен, снижен или в пределах нормы), которые необходимо учитывать при выборе патогенетической терапии.

3. Получены доказательства связи однонаправленного повышения интенсивности резорбции (недостоверно чаще наблюдаемое в возрасте 17-20 лет) при первичном остеопорозе у мужчин с вторичным гиперпаратиреозом, который развивается как следствие D-недостаточности или D-дефицита.

4. Выявлено, что при первичном остеопорозе у мужчин независимо от величины дефицита МПК на риск переломов оказывает влияние возраст (переломы тел позвонков), мутация в гомозиготной форме в гене rs2412298 (перелом проксимального отдела бедренной кости), указания на наличие переломов бедренной кости у родственников первой линии, наличие таких вредных привычек как курение и злоупотребление алкоголем (достоверно увеличивают риск переломов тел позвонков и трёхкратно - переломов проксимального отдела бедренной кости).

5. Получены доказательства, что при первичных формах остеопороза у мужчин оценка показателей гомеостаза кальция и маркеров ремоделирования до начала лечения является основой персонализированного подхода к его выбору, учитывая возможность гетерогенных отклонений интенсивности ремоделирования.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы:**

1. В возрастной группе мужчин 17-20 лет при любой локализации низкоэнергетического перелома, как и при переломах тел позвонков у лиц старше 51 года, необходимо исключать первичный остеопороз, который до перелома клинически не проявлялся.

2. Рентгеновская денситометрия не может быть использована для прогнозирования риска перелома, но имеет значение для формирования групп риска остеопороза при контроле набора пиковой массы кости и при диспансеризации мужчин старше 51 года, учитывая увеличение в этой возрастной группе риска низкоэнергетических переломов тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости.

3. Рентгеновская денситометрия в динамике у лиц с низкоэнергетическими переломами имеет значения для повышения приверженности лечению.

4. Лиц с дефицитом минеральной плотности кости, независимо от его величины, необходимо обследовать на предмет выявления нарушений ремоделирования костной ткани для их своевременной коррекции препаратами.

5. У пациентов с дефицитом минеральной плотности костной ткани превышающим -1,0 стандартные отклонения по T или Z-критериям исследование генов-кандидатов rs412298, rs1800012 и rs2228570 может быть полезно для формирования группы риска остеопороза, а гена rs2412298 для формирования группы риска возникновения низкоэнергетического перелома бедренной кости.

6. Оценка маркеров ремоделирования до начала терапии при первичных формах остеопороза у мужчин является основой персонализированного подхода к выбору препаратов для лечения и позволяет своевременно выявить «неответчиков» на терапию бисфосфонатами.

### **Методология и методы исследования**

Использовалась методология системного анализа с использованием методов: клинический, рентгенологический, DXA и статистический. Методология диссертационного

исследования была построена на изучении и обобщении современных данных мировой литературы по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам мужского пола с первичным остеопорозом, оценки степени изученности и актуальности темы. Согласно поставленной цели и задачам, был разработан план диссертационной работы, определен объект исследования и подобран комплекс необходимых современных методов исследования. В ходе работы было проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование 231 пациентов с диагнозом «Первичный остеопороз» в возрасте от 17 до 92 лет, поступивших в «ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» в период с 2014 по 2018 гг. в условиях научно-клинического центра остеопороза ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова. В процессе диссертационного исследования проводился анализ и выборка архивных историй болезни и рентгенограмм за период 2009 - 2013 годы, сроков обращения за медицинской помощью, методов лечения, осложнений, исходов и сроков лечения. Полученные результаты исследования подвергали статистической обработке. Парные сравнения средних величин оценивали по независимому T- критерию или критерию Манна-Уитни, в случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. При сравнении нескольких групп применялся дисперсионный анализ ANOVA с последующими парными сравнениям по критериям Шеффе или Тьюки, в непараметрическом случае - критерий Крускала-Уоллиса с последующими парными сравнениями по критерию Данна. Критические значение оценивали при уровне значимости 0,05.

Для анализа интервальных переменных применялись таблицы сопряженности. Наличие связи между исследуемыми показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Выявленное при первичном остеопорозе отсутствие достоверных различий дефицита МПК между возрастной группой 17-20 лет и группой лиц старше 50 лет в совокупности с отмеченным увеличением дефицита МПК при наличии мутации в гомозиготной форме генов rs2412298 и rs1800012 дает основание поддержать точку зрения о «педиатрической» природе первичного остеопороза у мужчин и рассматривать случаи заболевания впервые выявленные у лиц старше 50 лет как своевременно не диагностированный ювенильный остеопороз, в патогенезе которого лежит генетически обусловленное нарушение формирования пиковой массы кости.

2. Отмеченное достоверное снижение интенсивности костеобразования у лиц старше 50 лет, при отсутствии в выделенных возрастных группах различий интенсивности резорбции (ДПИД), подтверждает ведущую роль нарушения остеобластогенеза в патогенезе первичных форм остеопороза, которое усугубляется под влиянием возраста и таких вредных привычек как курение.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы определяются выполненным аналитическим обзором современных профильных научных публикаций, проведенным изучением достаточного клинического материала (231 наблюдений), его разделением на сопоставимые клинические группы и подгруппы пациентов, использованием общепризнанных оценочных инструментов, проведенными сравнениями результатов лечения, применением современной диагностической аппаратуры и методов лечения, а также адекватной статистической обработкой полученных количественных данных.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на Научно-практической конференции «Остеопороз в травматологии и ортопедии» Москва 2-3 февраля 2015. В VI Евразийском Конгрессе травматологов - ортопедов 2017 и VI Научно-образовательной конференции с международным участием «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии», Москва 2018, XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов, Санкт-Петербург, 2018.

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты диссертационного исследования применяются, в работе, научно-клинического центра остеопороза ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" Минздрава России, и внедрены в практическую деятельность травматологического отделения ГБУЗ МО "Красногорская Городская больница № 1", а также внедрены в лечебный процесс амбулаторного звена поликлиника ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ.

**Личный вклад соискателя.** Автором проанализировано 198 литературных источников по теме диссертации, проведен анализ и выборка архивных историй болезни и рентгенограмм за период 2009 - 2013 годы. Участвовал в проведении проспективного сравнительного наблюдения и лечения 231 пациента с 2014 по 2018 год. Создал базу данных мужчин с первичным остеопорозом. Осуществил статистическую обработку и анализ результатов проведенных исследований.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 67 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, разделов: материалы и методы, результаты, заключения, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 198 источника, из них 28 отечественных и 170 иностранных авторов.

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы в виде доклада «Перестроечные переломы верхней трети диафизов большеберцовых костей как проявление ювенильного идиопатического остеопороза» доложены на: Научно-практической конференции «Остеопороз в травматологии и ортопедии» Москва 2-3 февраля 2015. На VI Евразийском Конгрессе травматологов - ортопедов 2017 «Эффективность долгосрочной терапии альфакальцидолом при низкооборотных формах остеопороза у мужчин». На VI Научно-образовательной конференции с международным участием «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии», Москва 2018. На XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов, Санкт-Петербург, 2018. «Оценка маркеров ремоделирования - путь к персонализации лечения остеопороза».

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

По своей структуре и содержанию диссертация полностью соответствует научной специальности: 14.01.15 - травматология и ортопедия.

### **Содержание работы**

#### **Материал исследования**

С учетом выше поставленной цели и задач проводилось открытое сравнительное контролируемое исследование со стратифицированной рандомизацией групп сравнения, в котором участвовали мужчины с первичными формами ОП. Работа выполнялась в соответствии с этическими принципами и правилами качественной клинической практики Хельсинской Декларации. У всех пациентов получено информированное согласие на обследование и обработку данных. В исследование включен 231 пациент с первичным остеопорозом в возрасте от 17 до 92 лет. Так как исследование касалось только первичных форм остеопороза, то пациенты с патологией, которая могла бы повлиять на костную ткань, исключались (проводился сбор анамнеза на предмет выявления заболеваний или указаний на прием препаратов, которые могли бы оказать влияние на костную ткань); также из исследования были исключены пациенты с гипогонадизмом (оценивались половые гормоны, уточнялся семейный анамнез, проводилась консультация эндокринолога), остеопорозом (заболевание исключалось на основании особенностей клинико-рентгенологической картины и оценки показателей гомеостаза кальция, фосфора и кальций регулирующих гормонов) гипофосфатезией (по уровню щелочной фосфатазы и генетического обследования), несовершенным костеобразованием (генетическое обследование).

Основанием для диагноза первичного остеопороза являлось наличие низкоэнергетического перелома (тел позвонков или периферических костей скелета, включая переломы проксимального отдела бедренной кости) или потеря МПК, соответствующая  $<-2,5 SD$  по T-критерию для лиц старше 50 лет или  $<-2,0 SD$  по Z-критерию для лиц моложе 50 лет [2015



ISCD Official Positions -Adult]. У лиц, включенных в исследование только на основании соответствующего снижения МПК, имелись указания на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии. Что касается пациентов возрастной группы 17-20 лет, то из 26 человек у 7 переломов не было, тем не менее, учитывая выраженность снижения МПК (превышающего  $-2,0$  SD по Z-критерию) и наличие остеопороза с низкоэнергетическими переломами у родственников первой линии (отец или мать) они были включены в исследование. Кроме того, включение в анализ пациентов в возрасте 17-19 лет основывалось на том факте, что в популяции здоровых мужчин формирование пиковой массы костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейках бедренной кости завершается к 15 годам: МПК 16-19-летних юношей достоверно не отличается, в то время как были выявлены достоверные отличия от МПК 15-летних юношей [Кривова А.В.]. Таким образом, в возрастной группе 17-20 лет исключалась возможность дальнейшего изменения МПК за счет роста скелета, а выявленное снижение МПК относительно возрастной нормы расценивалось как проявление остеопороза, вследствие нарушенного формирования пиковой массы кости.

При рентгеновской денситометрии (LUNAR Prodigy) оценивали МПК в L1-L4 и шейке бедренной кости (использовали базу данных прибора, полученную в исследовании NHANES).

Для выявления бессимптомных переломов тел позвонков у всех включенных в исследование выполнялась рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника.

При включении в исследование оценивались такие параметры как: наличие боли, локализация боли, связь появления боли с травмой, длительность боли, её выраженность по шкале ВАШ, длительность заболевания до обращения в ЦИТО, диагноз при направлении и такие факторы риска низких значений МПК и патологических переломов, как возраст, злоупотребление алкоголем, курение, генетические отклонения, ожирение, наличие низкоэнергетических переломов у родственников первой линии.

**Таблица 1 Характеристика включенных в исследование пациентов**

<b>Группа больных</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>3 группа</b>
Факторы			
Возраст	17-20	21-50	51 и выше
Число пациентов	26	103	102
Переломы у родственников	11 %	45 %	44 %
Переломы в анамнезе	19	75	82
Боли/отсутствие боли	28(4)	93(10)	91(5)
Боли в пояснице	23	65	73
Боли в т/б и коленном суставе +б/б + стопа	4(2+1+1)	24(15+6+3)	17(13+2+1+1)
Боли в плечевом и локтевом суставе	1	4(2+2)	1
Оценка по шкале ВАШ			
нет боли (0–4 мм)	(4)15,39%	(10)9,71%	(5)4,90%
слабая боль (5–44 мм)	(7)26,92%	(23)22,33%	(29)28,43%
умеренная боль (45–74 мм)	(13)50%	(67)65,05%	(67)65,69%
сильная боль (75–100 мм).	(2)7,69%	(3)2,91%	(1)0,98%

Из 231 пациентов, включенных в исследование оценка риска 10-летней вероятности перелома проведена у 131 (лица старше 40 лет). Диагностическое значения для перелома бедра имел риск выше 3% и для прочих переломов риск выше 20% (Российская версия FRAX).

В зависимости от исходных результатов больные были разделены на 2 группы: 58% (76 человек) имели высокий риск и 42% (55 человек) - низкий риск. Полученные данные использовали при наблюдении в динамике (5 лет при лечении альфакальцидолом + карбонатом кальция и 2 года при лечении альфакальцидол + карбонат кальция в комбинации с ибандроновой кислотой).

В нашем исследовании не удалось, ни подтвердить, ни опровергнуть целесообразность использование FRAX. Тем более, что пациенты получали лечение независимо от исходных значений FRAX.

Возраст старше 50 лет (немодифицируемый фактор риска остеопороза) у мужчин, как и у женщин, считают существенным фактором риска развития остеопороза и переломов на его фоне [Schürer C. 2015]. Однако существование у мужчин ювенильной, идиопатической и сенильной формы первичного остеопороза требовал уточнения вклада возраста в формирование дефицита МПК, поэтому для анализа пациенты (Таблица 2) были разделены на три возрастные группы, которые соответствовали следующим формам первичного остеопороза: группа 17-20 лет - ювенильная форма; группа 21-50 лет - идиопатическая форма; группа 51 год и старше включала пациентов с идиопатической и сенильной формой первичного ОП.

**Таблица 2. Распределения пациентов по возрастным группам.**

<b>Возраст (лет)</b>	<b>число пациентов</b>	<b>Средний возраст</b>
17-20	26	18,02±1,43
21-50	103	33,68±9,3
51 и старше	102	63,5±8,1

Злоупотребление алкоголем считали ежедневный прием 30 г крепкого алкоголя в день или суммарно 200 г в неделю.

Учитывались указания на курение при длительности более трёх месяцев (это был минимальный срок существования вредной привычки у наблюдаемых пациентов).

Уточнялось наличие указаний на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии.

Для связи дефицита МПК с генетическими отклонениями исследовались мутации в генах, кодирующих продукцию коллагена COL1A1 и VDR-рецепторов: rs2412298; rs11079464; rs1800012; rs11568820; rs1544410; rs2228570.

Всем пациентам измеряли рост и высчитывали индекс массы тела (ИМТ)  $I = \frac{m}{h^2}$  измеряется в кг/м<sup>2</sup>, где: m - масса тела в килограммах, h - рост в метрах.

У всех больных оценивались такие показатели гомеостаза кальция как: щелочная фосфатаза (ЩФ), кальций и фосфор крови, кальция суточной мочи (лаборатории «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова»). ПТГ (Электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), 25(OH)D (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах Architect i2000), маркеры ремоделирования: маркер костеобразования-остеокальцин (Электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), и резорбции - ДПД-а (хемилюминесцентный иммуноанализ на аппарате IMMULITE 2000 реактивы фирмы Siemens) исследовались в лаборатории ИНВИТРО.

### **Результаты исследования**

Для уточнения связи возраста с первичным ОП в трёх выделенных возрастных группах оценивалась МПК в L1-L4 и шейке бедренной кости в (г/см<sup>2</sup>).

Статистический анализ (Критерий Крускала-Уоллиса,  $p=0,066$ ) выявил, что различия потери МПК в поясничном отделе позвоночника, (по абсолютным значениям в г/см<sup>2</sup>) в выделенных возрастных группах только близки к достоверным.

При анализе МПК шейки бедренной кости в этих же 3-х возрастных группах отмечены достоверные различия (Критерий Крускала-Уоллиса  $p=0,032$ ;  $p=0,032$ ). Парные сравнения показали, что во второй группе (возраст 21-50 лет), потеря МПК достоверно меньше ( $p<0,05$  критерий Данна) чем в возрастной группе старше 50 лет. В то же время различия группы старше 51 года и группы 17-20 лет оказались недостоверными.

Таким образом, у мужчин с первичным ОП не отмечено убедительной связи увеличения дефицита МПК с возрастом.

Для оценки влияния ИМТ на МПК анализ проводился в 4-х группах, выделенных в зависимости от величины ИМТ. Из-за небольшого числа наблюдений пациенты с разной степенью ожирения объединены в одну группу.

Не выявлено (дисперсионный анализ ANOVA и непараметрический анализ Крускала-Уоллиса) влияния избыточного веса на величину МПК как при оценке МПК в L1-L4, так и шейке бедра. Учитывая, что в 4 группу включались пациенты с разной степенью ожирения, был проведен дополнительный анализ с разбиванием на группы пациентов с разной степенью повышения ИМТ. Различия также оказались недостоверными, что возможно связано с небольшим числом пациентов в нашем исследовании имевших высокий ИМТ.

Для оценки влияния таких факторов риска как курение и злоупотребление алкоголем на величину дефицита МПК сравнивалась МПК двух групп пациентов; курящих и не курящих, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем. Проведённый анализ (критерий Манна-Уитни) не выявил достоверных различий дефицита МПК в сравниваемых группах пациентов, имевших и не имевших оцениваемых вредных привычек.

Для изучения влияния различных факторов на риск развития переломов, включенные в

исследование пациенты, были разделены на 5 групп: 4 группы по локализации переломов и группу без переломов, которая была обозначена как группа «0». В группу 1 были объединены пациенты с низкоэнергетическими переломами костей стопы и кисти, группу 2- пациенты с переломами проксимального отдела плечевой кости, костей голени, костей предплечья, ребер, в группу 3- пациенты с переломами проксимального отдела бедренной кости, в группу 4 - с переломами тел позвонков. Последовательно оценивались факторы, которые могли стать причиной патологического перелома у пациентов с различными формами первичного ОП. При анализе связи возраста с локализацией перелома отмечены достоверные различия. Парные сравнения уточнили, что эти различия касались прежде всего группы с переломами тел позвонков: в 4 группе средний возраст был достоверно больше, чем в 0, 1-ой и во 2-ой ( $p < 0,01$ ), но не в 3-ей группе (критерий Данна). Хотя средний возраст больных с переломами тел позвонков (группа 4) и проксимального отдела бедра (группа 3) достоверно не отличался, выявлено, что это касается только части больных обеих групп в возрасте старше 60 лет (верхняя квантиль).

**Таблица 3 Оценка связи возраста с локализацией перелома**

Возраст	Локализация перелома				
	0	1	2	3	4
17-20	7 (26,9%)	5 (19,3%)	7 (26,9%)	0 (0%)	7 (26,9%)
21-50	28 (27,1%)	15 (14,6%)	25 (24,3%)	13 (12,6%)	22 (21,4%)
51 и старше	20 (19,6%)	6 (5,9%)	11 (10,8%)	17 (16,7%)	48 (47%)

Точный критерий Фишера

Дополнительно проведенный анализ показал, что риск переломов недостоверно увеличивается у лиц старше 50 лет. Что касается пациентов до 20 лет, то частота переломов тел позвонков не отличалась от частоты переломов проксимального отдела плечевой кости, ребер, б/б кости, но в этом возрасте не было переломов бедренной кости. С возрастом у мужчин снижались переломы костей кисти и стоп и проксимального отдела плечевой кости, а переломы проксимального отдела бедра, как и тел позвонков, чаще наблюдались после 51 года.

Проведенный сравнительный анализ не выявил связи переломов с величиной МПК, более того, у пациентов группы без переломов МПК была достоверно ниже, чем у пациентов с переломами. Исключением стала часть пациентов с переломами тел позвонков у которой величина МПК была такой же как в группе без переломов.

Для уточнения связи риска переломов с увеличением интенсивности ремоделирования проведен анализ связи частот повышения уровня ДПИД с переломами. Выявлено, что связь (точный критерий Фишера 0,046) с переломами слабая, но есть: чаще ДПИД повышен при переломах костей кисти и стопы, при переломах бедренной кости и тел позвонков, в то время как

при переломах костей голени, плечевой кости и ребер, ДПИД повышался значительно реже.

Что касается маркера костеобразования, то несмотря на отсутствие достоверной связи, при переломах тел позвонков чаще встречались лица с очень низким уровнем ОС. Их число достигло 69,2%, в то время как при переломах бедренных костей снижение уровня ОС ниже нормы встречалось у 15,4% пациентов. При переломах других локализаций и в группе без переломов снижение показателя встречалось значительно реже: соответственно 3,8% и 7,7%. Отсутствие связи выявленных отклонений уровня ОС с локализацией перелома может быть свидетельством многофакторности механизмов снижения прочности кости и риска перелома.

Определенный интерес представляла оценка влияния вредных привычек на риск перелома.

Для уточнения связи локализации перелома с курением или злоупотребления алкоголем больные последовательно для каждой локализации разбивались на 3 группы следующим образом: группа 1 - больные без переломов; группа 2 - все переломы, кроме той локализации которая в этой таблице сопряженности оценивается; группа 3 - это та локализация перелома, которая сравнивается.

И с такой последовательностью оценивалась связь перелома каждой локализации. Получены доказательства, что такие вредные привычки как курение и злоупотребления алкоголем достоверно по отношению к лицам, которые не имеет этих вредных привычек, увеличивают риск переломов. Что касается локализации перелома, то достоверное влияние этих вредных привычек отмечено только для риска перелома тел позвонков.

Для переломов проксимального отдела бедренной кости выявлена достоверная связь с переломами у родственников первой линии: 16,1% против 7,9%,  $p < 0,012$ .

Рисунок 1 Алгоритм диагностики первичного остеопороза



Данный алгоритм позволяет не только поставить диагноз остеопороза, но и уточнить особенности нарушения ремоделирования костной ткани, что может быть использовано при выборе терапии.

### **Лечение первичных форм ОП у мужчин.**

Главной целью лечения ОП у мужчин, как и у женщин, является профилактика повторных переломов: почти 50% лиц, имевших перелом, вскоре получают повторный перелом [Si L. 2015] и их риск увеличивается экспоненциально с каждым новым переломом [Dhanwal D.K. 2013].

Снижение риска переломов связывают не только с замедлением потери МПК или даже ее приростом, но и нормализацией нарушенного ремоделирования, что влияет и на прочность кости [Родионова С.С. 1991, 2001]. В настоящее время патогенетический подход к лечению обеспечивается использованием препаратов, способных оказывать влияние на различные механизмы ремоделирования [Рожинская Л.Я. 2005]. Так как нарушению метаболизма витамина D отводится значительная роль в развитии ОП [Brincat M. 2015, Kochupillai N. 2008], то использованию активных метаболитов (альфакальцидол и кальцитриол) в комбинации с препаратами кальция отводится значительное место для лечения ОП у женщин [Родионова С.С. 1998, Gallagher J.C. 2001, Nuti R. 2006]. Однако работ, посвященных использованию альфакальцидола у мужчин с первичными формами заболевания, тем более его длительного применения практически нет. В этой связи одной из задач исследования стала оценка возможности и целесообразности длительного применения альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция при нормо и низкооборотном первичном ОП у мужчин различного возраста.

### **Применение альфакальцидола и препаратов кальция для лечения первичных форм остеопороза у мужчин.**

В исследование было включено 114 пациентов. Годичный курс лечения завершили 111 пациентов, так как 3 человека без указания причины покинули исследование. Анализ 5-летнего приема альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция проведен у 47 пациентов, которые не прекращали лечение весь период наблюдения и строго выполняли рекомендации (часть выбывших пациентов прервала лечение через 3 года, часть - через 4 года, часть - не закончила 5-летний прием препарата к моменту проведения анализа). Пациенты, закончившие 5-летний срок лечения, были из следующих возрастных групп на начало исследования (17 пациентов из возрастной группы до 20 лет, 14 - из группы от 21 до 50 лет и 16 - старше 51 года) и 74,4% из них на начало лечения имели один или более низкоэнергетических переломов.

Таким образом, 5-летнее наблюдение за пациентами с первичными формами системного ОП позволило получить доказательства влияния комбинации альфакальцидола с карбонатом кальция на прирост МПК, который не снижается по мере увеличения срока лечения.

В качестве примера эффективности применения комбинации альфакальцидола и

карбоната кальция при первичном ОП приводим следующие клинические наблюдения.

**Клинический пример 1.** Пациент Л, 55 лет, Наблюдается в ЦИТО с 2009 года.

ДЗ: Системный ОП, идиопатический, осложненный множественными переломами тел позвонков (M80.5). D-недостаточность, вторичный гиперпаратиреоз.

В связи с жалобами на боль в грудном отделе позвоночника, которая появляется при вертикальной нагрузке и проходит в положении лежа, был обследован по месту жительства. Выявленные на рентгенограмме множественные переломы тел позвонков стали основанием для диагноза: Системный остеопороз.

По данным DXA при первичном обращении в ЦИТО выявлена значительная потеря МПК: в L1-L4 и шейки бедренной кости, соответственно,  $-4,4$  SD по Т-критерию и  $0,697$  г/см<sup>2</sup> и  $-2,7$  SD по Т-критерию и  $0,715$  г/см<sup>2</sup>.

При биохимическом исследовании крови и мочи выявлен D-дефицит (25(OH)D3  $-13,8$  нг/мл), гипокальциурия ( $1,1$  ммоль/сут), повышение уровня ПТГ ( $7,3$  пмоль/л при верхнем значении нормы-  $6,9$  пмоль/л). Остальные показатели находились в пределах референсных значений: кальций крови ( $2,41$  ммоль/л), фосфор крови ( $0,87$  ммоль/л), ЩФ ( $94$  Ед/л), ионизированный кальций -  $1,30$  ммоль/л ( $1,03$ - $1,30$  ммоль/л); ОС –  $17$  нг/мл ( $14$ - $42$  нг/мл); ДПИД  $-4,5$  нмоль/ммоль ( $2,5$ - $5,4$  нмоль/ммоль).

Рисунок 2 Пациент Л. 55 лет. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника боковой снимок. 21.09.2009 ДЗ: Множественные переломы тел позвонков.



Эти результаты стали основанием для ДЗ: Идиопатический ОП, нормооборотный, осложненный множественными переломами тел позвонков (M80.5). D-дефицит. Вторичный гиперпаратиреоз. Гипокальциурия.

Учитывая вышеперечисленное пациенту решено начать лечение альфакальцидолом в

комбинации с карбонатом кальция (альфа D3тева 0,75 мкг + оссеин гидроксиапатитный комплекс 2 таблетки - 2 раза в день).

Контроль общего и ионизированного кальция крови, проводился через 1,3,6,12 месяцев, а кальций суточной мочи-через 6 и 12 месяцев. В связи с сохранением снижения уровня общего кальция крови через 3 месяца от начала лечения (2,24 ммоль/л) увеличена ежедневная доза альфакальцидола до 1,0 мкг. При последующем контроле еще через 3 месяца кальций крови 2,45 ммоль/л, уровень ПТГ нормализовался.

На фоне проводимого лечения через год отметил значительное уменьшение боли в спине: появляется только при длительном пребывании на ногах (более 4-5 часов) и поднятии тяжести. Клиническая эффективность лечения подтверждена положительной динамикой МПК: прирост МПК в L1-L4 за год составил по Т-критерию 2,8%, в г/см<sup>2</sup>-1,9%. На фоне лечения отмечено снижение ПТГ с 7,3 до 3,7 пмоль/л и повышение выделения кальция суточной мочи с 1,1 до 4,7 ммоль/л, что также было расценено как результат эффективности лечения. Показатели гемостаза кальция оставались в пределах нормы (общий кальций 2,42 ммоль/л, ионизированный кальций 1,28 ммоль/л). Рентгенография позвоночного столба подтвердила отсутствие новых переломов.

Рисунок 3 Пациент Л. 59 лет. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника боковая проекция. 21.10.2014. ДЗ: Множественные переломы тел позвонков.

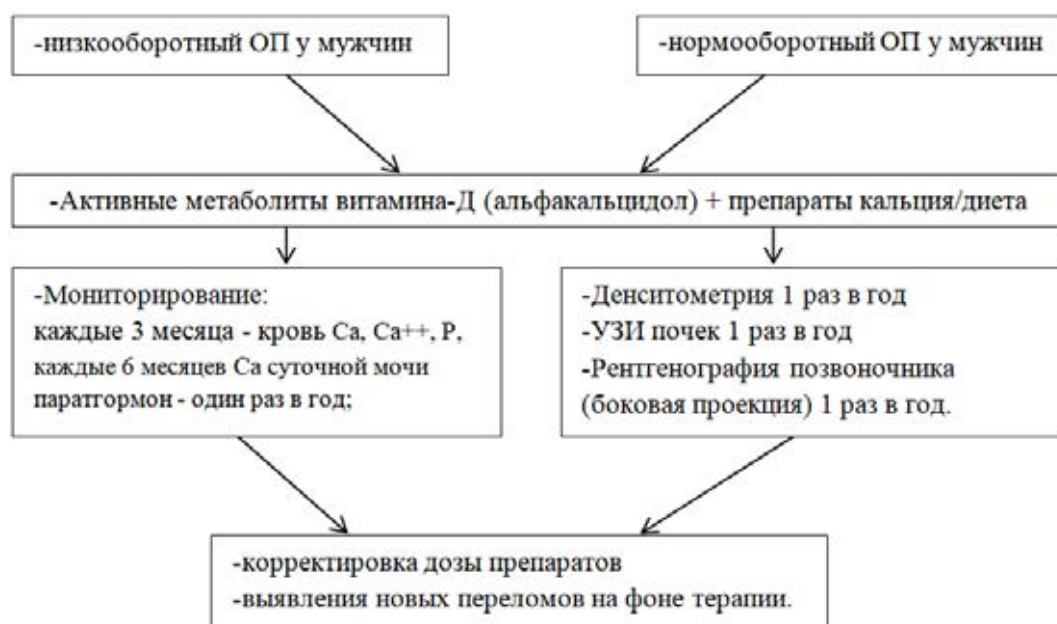


Лечение проводилось в течение 5 лет, так как пациент, субъективно отмечал улучшения (работоспособность увеличилась), отсутствовали новые переломы тел позвонков. Через 5 лет прирост МПК составил в L1-L4 по Т-критерию 11,9%, г/см<sup>2</sup>-10,5%, и Neck по Т-критерию 7,4% г/см<sup>2</sup>-6,7% отмечалось нормализация биохимических показателей ремоделирования костной



ткан, пациенту рекомендовано продолжение лечения по ранее проводимой схеме.

Рисунок 4 Алгоритм лечения низкооборотного и нормооборотного остеопороза у мужчин



Это алгоритм лечения и обследования в динамике позволяет контролировать не только прирост МПК и появление новых переломов, но и своевременно устранять гипо или гиперкальциемию.

#### **Применение БФ для лечения первичных форм остеопороза у мужчин**

Так как у части пациентов исходно были повышены маркеры ремоделирования, то представлялось целесообразным в этих случаях оценить возможность использования БФ, эффективность которых при ОП у мужчин показана ранее [Orwoll E.S. 2000, 2010]. В качестве антирезорбтивного препарата применяли ибандроновую кислоту. Ее эффективность в профилактике повторных переломов и увеличении МПК показана ранее [Ringe J.D. 2003].

В нашем исследовании в комбинации с ибандроновой кислотой использовали альфакальцидол и карбонат кальция. Для оценки эффективности ибандроновой кислоты (Бонвива 3мг /3мл один раз в 3 месяца), в исследование были включены 43 пациента с первичными формами ОП. Однако уже спустя 6 месяцев 14 пациентов, без объяснения причин, отказались от продолжения, еще 2 человека прекратили лечение по экономическим соображениям. Двух летнее лечение закончили 27 пациентов, которые и были включены в анализ. Средний возраст пациентов составил 43 года (от 21 до 76 лет) и это были лица из второй и третьей возрастной группы.

Учитывая гипокальциемический эффект БФ и возможность, в связи с этим, развития вторичного гиперпаратиреоза, в динамике (один раз в год) проводилась оценка уровня ПТГ. Выявлено, что уровень ПТГ на фоне проводимого лечения достоверно снизился, соответственно

с  $3,28 \pm 1,13$  до  $1,9 \pm 2,58$  пмоль/л,  $p < 0,001$ . Это снижение мы связывали с адекватным назначением альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция.

**Клинический пример 2** Больной 3. 32 года. наблюдается в ЦИТО с 2013 г.

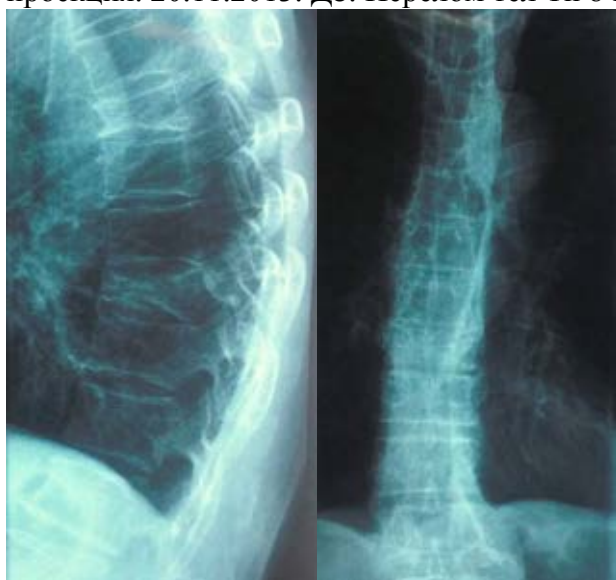
ДЗ: Системный ОП, идиопатический, высокооборотный, осложненный переломами тел Th 8 и Th 11 позвонков, (M80.5). D-недостаточность.

Диагноз ОП поставлен на основании жалоб на боль в грудном отделе позвоночника, которая возникала без видимой причины, и данных рентгенологического обследования, выявившего клиновидную деформацию двух тел в грудном отделе позвоночника.

Из анамнеза установлено, что у отца пациента имеются множественные переломы костей скелета (луч в типичном месте с двух сторон, тела грудных и поясничных позвонков).

При обследовании пациента в ЦИТО выявлено, что МПК в L1-L4  $-3,4$  SD по Т-критерию или  $0,815$ -г/см<sup>2</sup>; в Neck  $-2,3$  SD или  $0,824$  г/см<sup>2</sup>.

Рисунок 5. Пациент 3. 32 лет. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника прямая боковая проекция. 20.11.2013. ДЗ: Перелом тел Th 8 и Th 11, остеопороз.



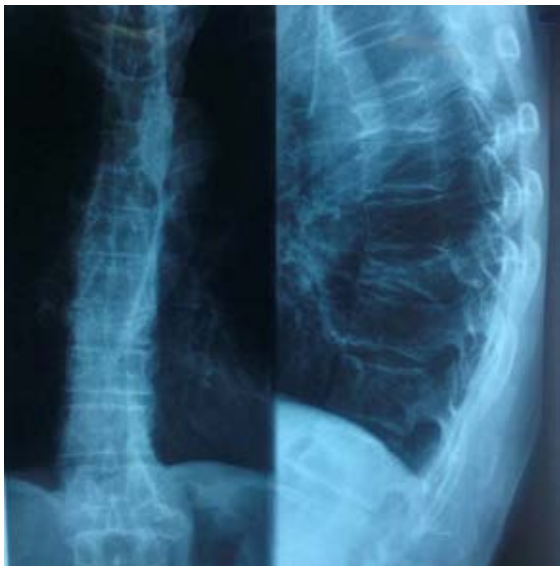
Показатели гомеостаз кальция находились в пределах нормы, 25(OH)D3 22,8 нг/мл (недостаточность) умеренная гиперкальциурия (8,2 ммоль/сут при норме от 2,5-7,5 ммоль/сут). ДПИД повышен 7,2 (норма 2,3-5,4 нмоль/ммоль), уровень ОС 34,8 нг/мл (норма 14-46 нг/мл).

Учитывая высокие показатели маркеров ремоделирования больному назначена ибандроновая кислота (бонвива) + альфакальцидол (альфа D3 тева) 1,0 мкг + оссеин гидроксиапатитный комплекс (остеогенон) 2 таб-2 раза в день.

Спустя год от начала лечения МПК в L1-L4 увеличилось на 5,9% (Z-критерий) и 3,3% (в г/см<sup>2</sup>-), увеличение МПК сопровождалось улучшением общего состояния. Так как на фоне

лечения маркер резорбции значительно снизился, то это стало основанием для продолжения ранее незначительно лечения.

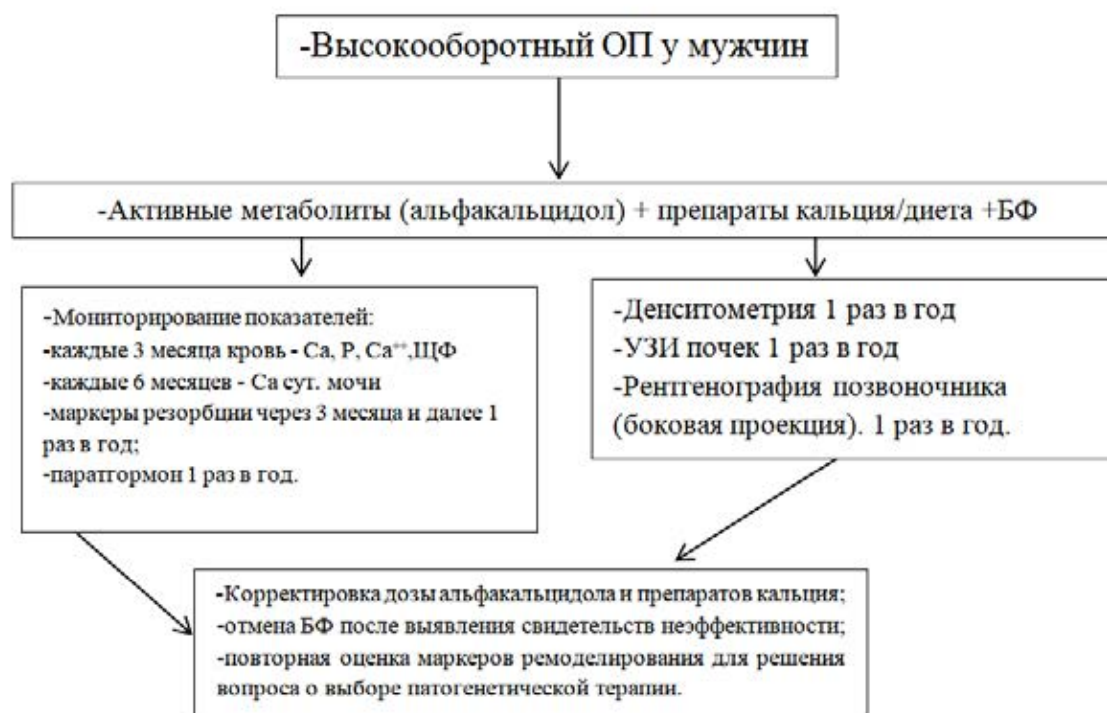
Рисунок 6. Пациент 3. 33 лет. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника прямая боковая проекция. 15.09.2015. ДЗ: Перелом тел Th 8 и Th 11, остеопороз.



Полученные результаты дают основание считать, что при низко и нормооборотной форме первичного ОП у мужчин для профилактики повторных переломов может быть эффективным использование альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция или оссеин гидроксиапатитным комплексом. При высокооборотном ОП целесообразнее применение БФ. У «неответчиков» на терапию БФ мы рекомендуем продолжить лечение комбинацией альфакальцидола с препаратами кальция.

Выявленные «неответчики» на терапию БФ свидетельствуют об обязательной исходной оценке маркеров ремоделирования, что позволит, во-первых, обосновано назначить антирезорбтивные препараты, учитывая высокую вероятность низкооборотного ОП у мужчин. Во-вторых, повторная оценка уровня маркеров резорбции в срок 3-6 месяцев от начала лечения даст возможность своевременно принять решения о неэффективности проводимой терапии.

Рисунок 7 Алгоритм лечения высокооборотного остеопороза у мужчин



Этот алгоритм позволяет контролировать лечение БФ и своевременно выявить «неответчиков» на лечение. Также дает рекомендации на тот случай, если ранее назначенное лечение проводилось без учета особенностей нарушений ремоделирования.

Таким образом, проведенный анализ 231 случая первичного остеопороза у мужчин выявил не только гетерогенность нарушений метаболизма костной ткани, что отражает гетерогенность морфологических изменений, присущих остеопорозу, о которых сообщалось ранее [Родионова С.С. 1989], но и связь этих нарушений метаболизма с возрастом, вредными привычками, D – дефицитом, риском переломов тел позвонков. С другой стороны, выявленная неоднородность отклонений интенсивности ремоделирования при первичном остеопорозе у мужчин в совокупности с полученными результатами сравнительного анализа использования препаратов, действующих на разные механизмы ремоделирования, подчеркивает целесообразность персонализированного подхода к выбору препаратов для коррекции этих нарушений.

Такой подход к лечению, полагаем, возможен только при исходной оценке маркеров ремоделирования, так как гетерогенность их отклонений связана не только с дефицитом витамина-D и вторичным гиперпаратиреозом, вероятность которого у пациентов с первичным остеопорозом очень высокая [Szulc P 2001, 2006] и мы согласны с выдвигаемой авторами гипотезой [Szulc P 2001, 2006], что при первичном остеопорозе у мужчин генетически обусловленная низкая МПК из-за нарушения остеобластогенеза может снижаться в последующем вследствие изменения интенсивности ремоделирования только под влиянием средовых или социальных факторов, так как у наблюдаемых больных не выявлено снижение

уровня эстрадиола или увеличения секс-связывающего белка, что могло бы объяснить увеличение интенсивности ремоделирования по аналогии с постменопаузальным остеопорозом.

### **Выводы**

1. Увеличение частоты первичного остеопороза у лиц старше 50 лет связано с несвоевременной диагностикой этого заболевания у лиц молодого и среднего возраста.

2. При первичном остеопорозе у мужчин достоверным фактором риска низкой минеральной плотности костной ткани являются только мутации в гомозиготной форме в генах rs2412238, rs1800012 и rs2228570.

3. Риск низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин не связан с величиной дефицита минеральной плотности костной ткани, в то время как курения, злоупотребления алкоголем и возраст старше 50 лет достоверно увеличивают риск переломов тел позвонков, а указания на переломы у родственников первой линии - риск переломов бедренной кости.

4. Выявленная гетерогенность отклонений маркеров ремоделирования свидетельствует о существовании при первичном остеопорозе у мужчин низко, нормо и высокооборотной формы остеопороза, а также вторичного гиперпаратиреоза, что необходимо учитывать при выборе терапии.

5. Использование комбинации альфакальцидола и карбоната кальция при низкооборотной и нормооборотной формах первичного остеопороза у мужчин обеспечивает достоверный прирост минеральной плотности костной ткани, который сохраняется по мере увеличения срока лечения, и снижает риск повторных переломов.

6. Использование ибандроновой кислоты (3мг/3мл) 1 раз в 3 месяца в комбинации с альфакальцидолом и карбонатом кальция может быть эффективным при высокооборотном первичном остеопорозе у мужчин, длительность назначения препарата контролируется исследованием в динамике МПК и маркеров ремоделирования.

### **Практические рекомендации**

1. При диспансеризации мужчин старше 50 лет необходимо проведение рентгеновской денситометрии для формирования группы риска остеопороза.

2. У лиц до 50 лет наличие низкоэнергетического перелома независимо от величины дефицита МПК требует исключения первичного остеопороза: уточнения наличия переломов низкоэнергетических у родственников первой линии, определения уровня 25(OH)D<sub>3</sub>, показателей гомеостаза кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, маркеров резорбции.

3. У лиц до 50 лет при отсутствии низкоэнергетического перелома дефицит МПК  $-2,0$  SD по Z –критерию или менее требует уточнения причины снижения МПК и обследования на

предмет исключения первичного остеопороза, D-недостаточности или D-дефицита, вторичного гиперпаратиреоза.

4. Оценка маркеров резорбции и костеобразования до начала лечения и в динамике позволяет осуществить персонализированный подход к лечению первичных форм остеопороза у мужчин.

5. Альфакальцидол в комбинации с карбонатом кальция являются обязательной составляющей лечения первичного остеопороза у мужчин независимо от типа нарушений ремоделирования. Доза препаратов контролируется оценкой уровня общего и ионизированного кальция крови один раз в три месяца, кальция суточной мочи - один раз в шесть месяцев.

6. Пропаганда здорового образа жизни среди пациентов с первичным остеопорозом, имеющих такие вредные привычки как курение и злоупотребление алкоголем, может снизить риск переломов проксимального отдела бедренной кости и тел позвонков.

7. Мониторинг показателей гомеостаза кальция каждые три месяца в первый год и каждые шесть месяцев в последующие годы терапии, а кальция суточной мочи - каждые 6-12 месяцев позволит контролировать гомеостаз кальция и своевременно изменять дозу альфакальцидола и препаратов карбоната кальция.

8. При низкоэнергетических переломах костей кисти и стоп у лиц до 50 лет необходимо обследование на предмет исключения остеопороза: выполнение DXA, оценка показателей гомеостаза кальция, 25(OH)D<sub>3</sub>, маркеров резорбции и костеобразования.

9. Для своевременного выявления ювенильной формы остеопороза необходимо у лиц возрастной группы 17-20 лет при диспансеризации проводить рентгеновскую денситометрию.

#### **Список работ по теме диссертации:**

1. Хакимов, У.Р. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы / С.С. Родионова, Е.Ю. Захарова, Ю.В. Буклемишев [и др.] // Остеопороз и остеопатии.- №:2- 2015.- С. 25-28.
2. Хакимов, У.Р. Перестроечные переломы верхней трети диафизов большеберцовых костей как проявление ювенильного идиопатического остеопороза случай из практики / Ю.В. Буклемишев // Тезисы VI «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии» Москва.- 2-3 февраля 2015.- С. 27-29.
3. Хакимов, У.Р. Влияние деносумаба (Пролиа) на минеральную плотность костной ткани / С.С. Родионова, А.Н. Торгашин // Тезисы VI «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии» Москва.- 2-3 февраля 2015.- С. 40-41.
4. Хакимов, У.Р. Влияние 5-летнего использования альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция на минеральную плотность костной ткани при первичных формах

системного остеопороза у мужчин / С.С. Родионова // Остеопороз и остеопатии.- №1.- 2016.- С. 22-27.

5. Хакимов, У.Р. Персонализация лечения как основа эффективности альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин / С.С. Родионова // Остеопороз и остеопатии.- №2.- 2016.- С. 80-81.

6. Хакимов, У.Р. Обоснование использование альфакальцидола в комбинации с бисфосфонатами при постменопаузальной и сенильной формах системного остеопороза / С.С. Родионова // **Фарматека.- 2016.- №53.- С. 35-40.**

7. Хакимов, У.Р. Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин / С.С. Родионова // **Клиническая геронтология.- 2016.- №5-6.- Т.22.- С. 26-33.**

8. Хакимов, У.Р. Болевой синдром при переломах тел позвонков, осложняющих течение системного остеопороза / С.С. Родионова, Л.Ю. Дарчия // Остеопороз и остеопатии.- 2017.- №1.- С. 28-31.

9. Хакимов, У.Р. сложность в диагностике болезни Нора / Ю.В. Буклемишев, С.А. Журавлев // Приоровские чтения сборник работ. V всероссийской научно-практической конференции опухоли костей и конференции молодых ученых Москва.- 7-8 декабря 2017.- С. 125-126.

10. Хакимов, У.Р. Факторы риска дефицита минеральной плотности костной ткани и низкоэнергетического перелома при первичных формах остеопороза у мужчин / С.С. Родионова // **Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.- №1.- 2018.- С. 22-30.**

11. Хакимов, У.Р. Противопоказания применения бисфосфонатов при вторичном остеопорозе / Ю.В. Буклемишев // Тезисы VI Научно-образовательной конференции с международным участием «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии» Москва.- 16-17 февраля 2018.- С. 45-46.

12. Хакимов, У.Р. Результаты 2-х летнего использования деносумаба при постменопаузальном остеопорозе / С.С. Родионова // Тезисы VI Научно-образовательной конференции с международным участием «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии» Москва.- 16-17 февраля 2018.- С. 179-180.

13. Хакимов, У.Р. Оценка маркеров ремоделирования - путь к персонализации лечения остеопороза / Родионова С.С. // Материалы XI Всероссийского съезда травматологов-ортопедов Санкт-Петербург.- 11-13 апреля 2018.- Т.II.- С. 1007-1008.

**Список сокращений**

ОП	-остеопороз
МПК	-минеральная плотность кости
ДПД	-дезоксипиридинолин
ИМТ	-индекс массы тела
БФ	-бисфосфонаты
M±SD	-стандартное отклонение
p	-статистически значимое различия
ПТГ	-паратгормон
ОС	-остеокальцин
ЩФ	-щелочная фосфатаза
DXA	-двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FRAX	-инструмент оценки риска перелома
LUNAR Prodigy	-денситометр
NHANES	-Национальное исследование здоровья и питания в США (база)