

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-02>

## Остеопороз в практике вертебролога

**А.В. Яриков**<sup>1,3</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А.А. Денисов**<sup>2</sup>,  
**С.В. Масевнин**<sup>2</sup>,  
**О.А. Перльмуттер**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**И.И. Смирнов**<sup>1</sup>,  
**М.Ю. Докиш**<sup>2</sup>,  
**К.С. Липатов**<sup>3</sup>,  
**А.Г. Соснин**<sup>3</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №39, Нижний Новгород

<sup>2</sup>Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород

**E-mail:** anton-yarikov@mail.ru

*По данным ВОЗ, остеопороз (ОП) занимает 4-е место среди факторов, влияющих на продолжительность и качество жизни людей. Приведены факторы риска, этиология, классификация и клиническая картина ОП. Особое внимание уделено методам его диагностики. Представлены также показания к лечению ОП и критерии эффективности лечения. Подробно описано медикаментозное (препараты витамина D и кальция, пролиа, кальцитонин) и немедикаментозное лечение. Рассмотрены основные хирургические методы лечения – вертебропластика и кифопластика.*

**Ключевые слова:** терапия, остеопороз, денситометрия, минеральная плотность костной ткани, остеопорозный перелом, FRAX.

**Для цитирования:** Яриков А.В., Денисов А.А., Масевнин С.В. и др. Остеопороз в практике вертебролога // Врач. – 2020; 31 (3): 11–18. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-02>

Национальным институтом здравоохранения США по профилактике, диагностике и лечению остеопороза (ОП) предложено следующее его определение: заболевание скелетно-мышечной системы, характеризующееся низкой прочностью костной ткани (КТ) и высоким риском переломов. Было также заявлено, что прочность КТ отражает интеграцию 2 основных характеристик: минеральной плотности КТ (МПКТ), которая составляет почти 70% прочности кости, и качества КТ (микроархитектура, качество коллагенового матрикса) – 30% [1].

Сравнительно недавно ОП не рассматривался как самостоятельное заболевание, а считался закономерным проявлением старения [2]. Об ОП свидетельствовал факт наличия перелома, чаще – в области лучевой кости, шейки бедра, позвоночника [3–6]. Методы ранней диагностики ОП отсутствовали, а его рентгенологические признаки появляются очень поздно, когда 40–50% массы КТ утрачено [7]. Ситуация изменилась

с внедрением в клиническую практику методов ранней диагностики ОП на основе определения МПКТ. С этой целью используются разные методы – ультразвуковая денситометрия, компьютерная томография, но «золотым стандартом» является двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – денситометрия (DXA), позволяющая определить уже 2–3% потерю массы КТ [8, 9]. Применение этого метода изменило отношение к ОП. В возрасте до 20 лет преобладают процессы синтеза, приводящие к увеличению массы КТ, в 20–30 лет костная масса остается стабильной, а после 35–40 лет процессы резорбции начинают преобладать и усиливается убыль КТ [6]. Скорость снижения МПКТ особенно увеличивается у женщин после наступления менопаузы [5, 7]. Стало ясным, что заболевание широко распространено во всех странах, и хотя чаще оно фиксируется у людей старшего возраста, подвержены ОП лица всех возрастов [10].

Широкая распространенность ОП, инвалидизирующий характер осложнений – патологических переломов – привлекает внимание к решению этой проблемы врачей разных специальностей: ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, ортопедов, нейрохирургов, неврологов, эндокринологов, гинекологов [11–15]. Во всех странах проводятся широкомасштабные исследования, посвященные различным аспектам ОП. ВОЗ отводит ОП 4-е место среди факторов, влияющих на продолжительность и качество жизни (КЖ) людей. Лечение ОП и связанных с ним переломов сопряжено с большими материальными затратами [2, 12, 16]. Следовательно, не лечение, а профилактика ОП представляется актуальной задачей, решение которой способно ощутимо улучшить показатели продолжительности и КЖ [6, 11, 13].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОП

В России около 14 млн человек страдают ОП, что составляет примерно 10% населения [3, 17, 18];  $\frac{4}{5}$  страдающих ОП – женщины, а около 50% женщин с ОП после 50 лет имеют переломы. В Германии 2 млн женщин и 800 тыс. мужчин страдают от последствий переломов тел позвонков (ТП) при ОП. Опасность ОП заключается в высоком риске летальности – при переломе шейки бедра 22% лиц умирают в течение 6–12 мес, еще 25% становятся инвалидами [19, 20]. Риск переломов шейки бедра у женщин равен суммарному риску развития рака молочной железы и матки яичников [21].

### МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ

Плазма крови содержит 3 фракции кальция (Ca): ионизированный (50%), связанный с белками (около 40%), с фосфорными ионами или цитратами (около 10%). Особое значение имеет ионизированный Ca, принимающий участие в процессах свертывания крови, нервно-мышечной возбудимости, регулирующий проницаемость мембран клеток [7, 19]. Следует отметить,

что все эти все функции Са в организме реализуются только в условиях его нормальной концентрации в крови. Несмотря на такую важную роль Са, не существует механизма его самостоятельного синтеза в организме. Достаточная его концентрация в биологических жидкостях поддерживается на постоянном уровне за счет взаимодействия с КТ – включение Са в кость или выход из нее. Поэтому столь тесно связаны патология КТ и нарушение метаболизма Са [7].

В регуляции метаболизма Са участвуют многие механизмы, но непосредственно к Са-регулирующей системе относятся паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, кальцитонин (КЦ). Витамин D ответственен за снабжение организма Са. Существуют 2 пути поступления витамина D в организм – с пищей и вследствие фотосинтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, но образующиеся при этом формы витамина D не обладают биологической активностью, а являются лишь прогормонами. Необходим целый ряд трансформаций, прежде чем они приобретут активность и способность положительно влиять на метаболизм Са. Активные метаболиты витамина D стимулируют всасывание Са и фосфора в кишечнике, реабсорбцию Са и фосфора в почках, участвуют в ремоделировании КТ. Под воздействием гидроксилаз молекула витамина D подвергается двукратному гидроксильрованию – в печени с образованием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и в почках, с образованием  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [10].

Именно  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  является гормоном (кальцитриолом) и той формой витамина D, которая обеспечивает всасывание Са в кишечнике. Чтобы данный процесс был обеспечен, необходимо несколько условий: достаточное количество прогормона; сохранная структура и функция слизистой оболочки тонкой кишки. Для всасывания Са необходимо присутствие желчи в кишечнике. Желчные кислоты образуют с Са растворимые комплексы, обеспечивающие его транспорт через стенку кишечника. Желчь влияет также на всасывание и экскрецию витамина D. Для полноценного всасывания Са и витамина D необходима сохранная функция поджелудочной железы. Заболевания поджелудочной железы, сопровождающиеся избытком жирных кислот в просвете кишки, вызывают образование нерастворимых соединений с Са и повышение его выведения с калом. Необходимое условие преобразования витамина D – функциональная сохранность почек, а активация  $25(\text{OH})\text{D}_3$  происходит путем его повторного гидроксильрования в почках при участии фермента  $\alpha_1$ -гидроксилазы с образованием активной формы витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриола) [1].

Для образования витамина D в организме необходима также достаточная инсоляция. Однако большое количество солнечных лучей не защищает пожилых женщин от формирования дефицита витамина D: стареющая кожа утрачивает способность к его синтезу [4].

На все этапы активации витамина D оказывают влияние ряд ферментов: стимулируют ее половые гормоны, гормон роста, угнетают – глюкокортикостероиды (ГКС) [7]. Исходя из патогенеза ОП, здоровый образ жизни не гарантирует защиту КТ от постепенного разрушения, недаром ОП продолжительное время считали не заболеванием, а неминуемым спутником старения [19].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ОП

ОП может быть первичным и вторичным. Среди причин вторичного ОП выделяют эндокринные, ревматические заболевания, патологию желудочно-кишечного тракта, почек, крови, прием некоторых лекарственных препаратов, употребление алкоголя. Однако чаще всего ОП носит первичный характер и связан с возрастными изменениями – снижением уровня половых гормонов и старением (постменопаузальный и старческий ОП) [22].

Факторы риска (ФР) развития ОП [10, 23, 24]:

- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- гипостеническое телосложение (масса тела <58 кг или индекс массы тела <20 кг/м<sup>2</sup>);
- наследственность (семейный анамнез ОП);
- прием лекарственных препаратов: ГКС, цитостатиков, прямых антикоагулянтов, антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда, петлевых диуретиков;
- стиль жизни и особенности питания: злоупотребление алкоголем и курение, дефицит витамина D и Са, низкий уровень физической активности и (или) длительная иммобилизация;
- сопутствующие заболевания: сахарный диабет, ревматоидный артрит, целиакия, снижение клиренса креатинина и (или) скорости клубочковой фильтрации, гипогонадизм у мужчин и женщин;
- европеоидная раса.

### ДИАГНОСТИКА ОП

Спондилография, определение индекса Сингха и кортикального индекса бедренной кости дают возможность диагностировать анатомические особенности и структурные изменения КТ. Несмотря на определенные достоинства, они обладают невысокой чувствительностью [25]. Диагностическую ценность эти методы имеют только при уменьшении МПКТ не менее чем на 20–40% от нормальных показателей. Основной метод диагностики ОП – DXA, или DEXA [26]. Наиболее информативным считается измерение МПКТ в области поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедра. Рассчитываются абсолютное значение МПКТ (см<sup>2</sup>/г), а также t-критерий – разница между МПКТ больного и максимальной МПКТ для лиц данного пола и расы, выраженная в стандартных отклонениях (SD) [22]. Согласно критериям ВОЗ, ОП (при котором повы-

шен риск переломов) верифицируют, если t-критерий в области ТП  $L_{1-IV}$  или шейки бедра составляет 2,5 SD и ниже [7, 17].

При компрессионных деформациях и искривлениях позвоночника диагностика ОП не составляет труда: достаточно результатов спондилографии, осмотра и анамнеза. Однако у таких больных необходима DXA не столько для верификации диагноза, сколько для получения первоначальных показателей МПКТ, по которым в дальнейшем можно оценить динамику лечения. Важно заметить, что у лиц с компрессионными деформациями результат DXA в зоне ТП  $L_{1-IV}$  нередко бывает ложноотрицательным, т.е. показатели МПКТ нормальные или даже завышены. Вклад в искажение данных могут повышать кальциноз аорты, склероз замыкательных пластин и формирование остеофитов, так как просевшее ТП становится более компактным и расценивается как область повышенной МПКТ. В этих случаях следует ориентироваться на МПКТ шейки бедра или дистальной части предплечья [9, 22].

Людам с переломом ТП необходимо более прецизионное обследование, если перелом происходит на фоне нормальной конфигурации других ТП. В этих случаях необходимо исключить иные причины переломов – гиперпаратиреоз, миеломную болезнь, метастатическое поражение и гемангиому. DXA при этом играет дополнительную, но не определяющую роль, поскольку даже результат, подтверждающий ОП, не исключает перечисленных заболеваний [22].

Поэтому таким пациентам рекомендуется следующий план обследования [22]:

- определение уровня ПТГ, общего Са, щелочной фосфатазы (для исключения гиперпаратиреоза);
- общий анализ крови (СОЭ), оценка уровня общего белка и отдельных белковых фракций (для исключения миеломной болезни);

- определение уровня фосфора,  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$  (для исключения онкогенной остеомалиции);
- сцинтиграфия скелета (для исключения метастатического поражения);
- определение МПКТ (любым стандартизованным методом, предпочтительнее – DXA);
- онкопоиск;
- биопсия;
- определение маркеров метаболизма КТ.

Клиническую картину при ОП позвоночника определяют переломы или деформации ТП, которые наиболее точно можно визуализировать на спондилограммах грудного отдела позвоночника (ГОП) и ПОП [27].

Рентгеновские признаки ОП ТП [28] (рис. 1 и 2):

- выраженная прозрачность центра ТП;
- увеличение вертикальной трабекулярной исчерченности из-за потери горизонтальных трабекул;
- изменение конфигурации межпозвонковых дисков (вид двояковыпуклой линзы);
- деформация высоты ТП;
- подчеркнутость замыкательных пластинок, истончение кортикального слоя;
- слабовыраженные дегенеративно-дистрофические изменения в виде спондилеза.

Морфометрический анализ включает в себя изменение высоты ТП – передней (а), средней (m) и задней (р) на спондилограмме в боковой проекции – и вычисление индексов ТП [28]:

- передний/задний индекс (а/р) – отношение передней высоты ТП к задней;
- средний/задний индекс (m/р) – отношение средней высоты ТП к задней;
- заднезадний индекс ( $p/p_1$  или  $p/p_2$ ) – отношение задней высоты ТП исследуемого позвонка к задней высоте 2 вышележащих и 2 нижележащих ТП; индекс ТП <80% указывает на деформацию на фоне ОП.



**Рис. 1.** КТ ПОП пациентки 89 лет с ОП. Компрессионной перелом ТП  $L_1$ . Двояковыгнутые деформации  $L_{II}$  и  $L_{IV}$  ТП. МПКТ 30–45 ед. Хаунсфилда в ТП ПОП



**Рис. 2.** КТ ПОП пациентки 89 лет; признаки ОП – снижение прозрачности ТП, присутствие деформации ТП, увеличение вертикальной трабекулярной исчерченности, подчеркнутость замыкательных пластинок

Для ОП позвоночника специфичны следующие деформации ТП [13, 20, 27, 29]:

- передняя клиновидная – наибольшее снижение передней высоты, в меньшей степени – средней и неизменная задняя высота ТП;
- задняя клиновидная – наибольшее уменьшение задней высоты, менее выраженное – средней и небольшое снижение передней или его отсутствие;
- односторонняя вогнутая (пролапс верхней или нижней опорной площадки внутрь ТП) – снижена средняя высота, несколько уменьшена передняя и задняя или снижение отсутствует;
- двояковогнутое ТП или по типу «рыбьего» – существенное снижение средней высоты и небольшое снижение передней и задней высоты или его отсутствие;
- компрессионная – равномерное или неравномерное уменьшение всех высот ТП.

Необходимо иметь в виду, что в раннем периоде перелома ТП при ОП (первые 14 дней) данные спондилографии могут не выявить перечисленных характерных изменений, так как высота ТП не уменьшается в раннем периоде. В этих случаях применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) может помочь в выявлении перелома на рентгенонегативном этапе его образования. МРТ рекомендуется проводить, когда необходима дифференциальная диагностика перелома ТП с патологическими переломами (метастазы и другие заболевания КТ) [13].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОП ПОЗВОНОЧНИКА

Начальные изменения при ОП возникают именно в позвоночнике, что связано с преобладанием губчатой ткани в ТП и наибольшей механической нагрузкой на эту часть скелета [25]. Проблема ОП заключается в продолжительном отсутствии клинических признаков заболевания и в том, что часто первыми его симптомами являются переломы [9]. Для перелома ТП характерны длительная аксиальная боль, нарушение осанки, формирование кифотической деформации и снижение роста [20, 29, 30]. Переломы ТП при ОП могут проявляться болью в спине, хотя большая их часть могут быть безболезненными и идентифицироваться только на спондилограммах [24, 31]. Переломы могут существенно снижать КЖ пациента, вызывать ограничение активности, болевой синдром, тревогу, бессонницу и депрессию [13, 20, 32].

Связь боли с физической активностью чаще наблюдалась у людей с ОП, чем у лиц с болью в спине (соответственно у 57 и 29%;  $p < 0,002$ ), обусловленной другими причинами [27]. Доказано, что ОП следует заподозрить, если рост снизился более чем на 2,5 см за 12 мес или на 4 см за время жизни [27]. При переломах ТП на фоне ОП фиксируются следующие разновидности измененной осанки [27, 33]: увеличенный

кифоз ГОП и нормальный лордоз ПОП; увеличенный кифоз ГОП и компенсаторное увеличение лордоза в ПОП; кифоз в ГОП и ПОП в виде дуги; появление кифоза в ПОП при прямом ГОП [13, 31, 33]. Основными причинами ограничения жизнедеятельности у лиц с ОП позвоночника представляются неврологические симптомы. Боль при ОП ограничивает жизнедеятельность из-за нарушения способности к передвижению и поддержанию вертикального положения, что снижает работоспособность, особенно при высоком риске переломов [16, 30, 31].

Применяя компьютерную программу FRAX, можно вычислить 10-летнюю вероятность перелома шейки бедренной кости и других типичных переломов, сопряженных с ОП (перелом ТП, лучевой и плечевой костей) у лиц 40–90 лет [26].

#### ЛЕЧЕНИЕ ОП

Для предотвращения переломов и восстановления МПКТ назначают медикаментозное лечение – препараты Са, витамина D и модуляторы резорбции КТ [15, 20, 34]. Приступать к терапии при ОП с целью профилактики переломов необходимо при МПКТ  $-2,5 SD$  t-критерия независимости от ФР, наличии низкоэнергетических возрастзависимых переломов КТ и высокого риска переломов (по FRAX) [19].

Группа модуляторов резорбции – бифосфонаты (БФ), которые выпускают как для приема внутрь, так и для внутривенного введения [21, 29]. БФ и стронция ранелат в настоящее время причисляют к средствам 1-го ряда [3, 18, 22]. БФ подавляют резорбцию КТ, оказывая прямое действие на остеокласты, что ведет к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности. Препараты этой группы длительно сохраняются в КТ (до  $\geq 10$  лет), участвуя в процессах ремоделирования КТ, что вызывает увеличение массы КТ.

Сегодня на рынке представлены 3 поколения БФ: к I относят этидронат, клондронат, тилутронат, ко II – алендронат, памидронат и к III – ризендронат, ибандронат, золендронат. Противопоказания к применению БФ: гиперчувствительность к препарату; стриктуры и ахалазия пищевода; тяжелая почечная недостаточность; гипокальциемия; беременность; лактация; детский возраст [23].

Стронция ранелат содержит 2 атома стабильного стронция, связанных с ранеловой кислотой. Он оказывает двунаправленное действие на КТ: стимулирует образование и подавляет резорбцию. Рекомендуется принимать по 2 г стронция ранелата 1 раз день; его всасывание замедляет пища, поэтому его следует принимать в промежутках между приемами пищи или перед сном [23].

КЦ – полипептидный гормон, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Главный эффект КЦ – замедление резорбции

КТ из-за торможения дифференцировки и активности остеокластов. КЦ лосося обладает более сильной (в 40–50 раз) антирезорбтивной активностью, чем человеческий. Препарат может вводиться подкожно, внутримышечно или в виде назального спрея. Биологическая активность КЦ лосося, применяемого в виде назального аэрозоля, в 2–4 раза меньше, чем при его введении парентерально; следовательно, 200 МЕ назального спрея сопоставимы с 50 МЕ инъекционной формы. При постменопаузальном ОП лечение КЦ лосося в постоянном режиме уменьшает риск переломов ТП, однако его продуктивность для профилактики неverteбральных переломов, в том числе перелома шейки бедра, остается сомнительной. Следует помнить, что КЦ представляется препаратом выбора у людей с острыми болями на фоне переломов ТП при ОП. КЦ необходимо назначать в дозе 200 МЕ интраназально на каждый день или в дозе 100 МЕ внутримышечно или подкожно через день постоянно, или с перерывами (лечение – 3 мес, перерыв 2–3 мес) курсами по 10–12 сут в месяц [23].

Один из препаратов, включенных в схемы лечения ОП, – кальцеин аванс, который содержит 500 мг Са, витамин D<sub>3</sub> (200 МЕ), а также магний, цинк, медь, марганец и бор. Его принимают 2 раза в день, следовательно достигаются ежедневные дозы Са 1000 мг и витамина D<sub>3</sub> 400 мг [19, 23].

Деносуаб (пролиа) – человеческое рекомбинантное моноклональное IgG<sub>2</sub>-антитело к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) [35]. RANKL – мощный цитокин семейства фактора некроза опухоли. Это – главный белок резорбции КТ, который вырабатывается остеобластами. Из-за его связывания с RANK на остеокластах индуцируются их дифференцировка и активация, увеличивается выживаемость. Кроме RANKL, остеобласты продуцируют другой белок – остеопротегерин. Он представляется естественным ингибитором RANKL. Благодаря остеопротегерину сохраняется баланс ремоделирования КТ. Физиологическое действие препарата на RANKL аналогично действию эндогенного остеопротегерина – препятствует взаимодействию RANKL с RANK. Следовательно, пролиа подавляет образование, снижает функционирование и выживаемость остеокластов, что уменьшает интенсивность резорбции КТ. Это ведет к увеличению МПКТ и прочности как кортикальной, так и трабекулярной КТ [35]. Деносуаб более эффективен в отношении прибавки МПКТ, чем БФ; он повышает МПКТ в случае приема после применения БФ лучше, чем на фоне продолжения терапии БФ, в том числе – золедроновой кислотой [36].

### ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОП

Идентификаторы неудачи лечения ОП: отсутствие повышения МПКТ (особенно в бедренной кости), новые переломы на фоне терапии [25]. Средняя длитель-

ность лечения ОП – 3–5 лет, однако у больных с высоким риском переломов лечение должно продолжаться >5 лет.

Критерии необходимости смены препаратов:

- новые переломы на фоне терапии;
- низкие показатели МПКТ < -2,5 SD;
- прогрессирующая потеря МПКТ (>2 переломов за время лечения, снижение МПКТ на >5% в ПОП и на 4% в бедренной кости за время лечения).

Оптимальный метод измерения МПКТ для оценки терапевтического эффекта – DXA ТП ПОП. Если МПКТ не может быть измерена точно в ПОП, рекомендуется ее оценка в проксимальном отделе бедренной кости. Эффективность препаратов, значительно влияющих на метаболизм КТ, можно оценить путем анализа биомаркеров (см. таблицу). Рекомендуется анализировать показатели резорбции КТ через 3–6 мес после начала лечения, а показатели образования биомаркеров – каждые 6–12 мес. Следует обратить внимание на минимальные изменения каждого биомаркера [37].

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОП

*Упражнения для профилактики и лечения ОП у женщин в постменопаузе* [28].

*МПКТ.* Выполнявшие упражнения в среднем теряли на 0,85% КТ меньше, чем те, кто этого не делал. Выполнявшие комбинации упражнений разного типа в среднем теряли на 3,2% меньше КТ, чем те, кто их не выполнял.

*Переломы.* При выполнении упражнений переломы фиксировались у 7 из 100 женщин, при невыполнении – у 11 из 100 (на 4% чаще).

К упражнениям обычно относят те, которые формируют давление или механическую нагрузку на КТ (когда они воздействуют на всю массу тела); они включают в себя аэробику, силовые тренировки, ходьбу и тайчи [39]. Упражнения несколько увеличивают МПКТ и уменьшают вероятность образования переломов при ОП [15, 38]. К тому же они не требуют значительных материальных затрат, специального оборудования и широкодоступны [35, 39].

#### Биохимические маркеры КТ

Показатели костеобразования	Показатели костной резорбции
ОС (остеокальцин)	РУД (пиридинолин), DPD (деоксипиридинолин)
ВАР* (костная щелочная фосфатаза)	TRACP-5b* (тартаратустойчивая кислая фосфатаза)
Р1NP* (проколлаген-N-пропептид 1-го типа)	NTX (кросс-линковый N-телопептид коллагена 1-го типа), CTX (кросс-линковый C-телопептид коллагена 1-го типа)

*Примечание.* \* – Значения ВАР, Р1NP, TRACP-5b зависят от состояния функции почек.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОП

Цели хирургического вмешательства при ОП – регресс неврологической симптоматики; быстрейшая активизация пациента; восстановление анатомии, опороспособности пораженного ТП и балансов осей позвоночника; максимальное сохранение мышечного и связочного аппарата [13, 20].

Эффективный вид лечения переломов ТП на фоне ОП и купирования болевого синдрома – пункционная вертебропластика (ПВП), кифопластика и стентирование ТП [17, 18, 40, 41]. Разработаны методики выполнения операции при ОП на шейном отделе позвоночника, ГОП и ПОП [4, 11, 12, 14]. Оперативное вмешательство можно осуществлять как на 1 ТП, так и при многоуровневом поражении с одномоментным введением цемента на  $\geq 4$ –5 ТП [20].

В 2018 г. Cochrane представили результаты ПВП при ОП [42]. Сравнивали ПВП с плацебо (без введения цемента; 5 исследований, 541 участник), с обычным уходом (8 исследований, 1136 участников), с кифопластикой (7 исследований, 968 участников) и с инъекцией ГКС в дугоотростчатые суставы (1 исследование, 217 участников). В работе участвовали стационары 15 стран.

*Боль (более низкие баллы соответствуют низкому уровню болевого синдрома)* уменьшилась на 6% (от 2 до 10%) или на 0,6 пункта (от 0,2 до 1,0 пункта) по 10-балльной шкале – от 0 до 10 баллов. В группе ПВП больные оценили боль на 4,4 балла, в группе плацебо – на 5 баллов.

*Инвалидизация (более низкие баллы соответствуют меньшему уровню инвалидизации)* снизилась на 7% (улучшение от 1 до 14%), или на 1,7 пункта (улучшение от 0,3 до 3,1 пункта); по 23-балльной шкале – от 0 до 23 баллов. В группе ПВП больные оценили степень своей инвалидизации на 12,5 балла, в группе плацебо – на 14,2 балла.

*КЖ, связанное с переломами ТП или ОП (более низкие баллы соответствуют более высокому КЖ)* улучшилось на 3% (от «на 4% хуже» до «на 9% лучше»), или на 2,75 пункта (от «на 3,53 пункта хуже» до «на 9,02 пункта лучше»); по 100-балльной шкале – от 0 до 100 баллов. В группе ПВП больные оценили свое КЖ, связанное с переломами, на 59,25 балла, в группе плацебо – на 62 балла.

*КЖ в целом (более высокий балл – лучшее КЖ)* – улучшение на 5% (улучшение от 1 до 9%), или на 0,05 единицы (от 0,01 до 0,09) по шкале от 0 (смерть), до 1 (совершенное здоровье). Больные, которым выполняли ПВП, оценили свое КЖ на 0,43 балла; лица, у которых применили плацебо, – на 0,38 балла.

*Успех лечения, определяемый как улучшение (уменьшение боли) от умеренного до «намного лучше».* Среди лиц после ПВП было на 9% больше лиц, которые оценили свое лечение как успех (от «на 11% меньше» до «на 29% больше»), или на 9 человек из 100 больше, чем среди

лиц, у которых применили плацебо; 32 из 100 констатировали успех лечения при выполнении ПВП, 23 из 100 – в случае применения плацебо.

#### *Сравнение с плацебо или обычным уходом*

*Новые симптоматические переломы ТП позвонков (срок – от 1 до 2 лет) после лечения.* На 1% больше было новых переломов после ПВП (от «на 7% меньше» до «на 9% больше»):

- у 13 из 100 зафиксирован новый перелом после ПВП;
- на фоне плацебо – у 12 из 100.

*Другие серьезные неблагоприятные (нежелательные) явления (НЯ).* Среди перенесших ПВП было на 1% меньше лиц (от «на 5% меньше» до «на 3% больше»), имевших другие серьезные НЯ; относительное изменение – на 36% меньше (от «на 64% меньше» до «на 12% больше»):

- 8 из 100 больных, перенесших ПВП, сообщили о других серьезных НЯ;
- на фоне применения плацебо таковых было 11 из 100.

Исследование показало, что ПВП не приносит больше клинически значимой пользы, чем плацебо [42]. Следует также учесть, что ПВП не дает возможности восстановить высоту сломанного ТП и исключить формирование в последующем деформации ГОП и ПОП. Этот метод не восстанавливает сагиттальный баланс и биомеханику движений позвоночника [5, 13].

К ОП, как к никакому другому заболеванию, применимо выражение «предупредить легче, чем лечить». Цель публикации – обратить внимание врачей на целесообразность всестороннего обследования лиц с низкой МПКТ. Это позволяет использовать более продуктивные методы лечения и профилактики ОП и его осложнений.

\* \* \*

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература/Reference

1. Licata A. Bone density vs bone quality: What's a clinician to do? // Cleveland Clin. J. Med. – 2009; 76 (6): 331–6. DOI: 10.3949/ccjm.76a.08041.
2. Авдей Г.М. Остеопороз – актуальная проблема медицины // Здравоохранение (Минск). – 2011; 4: 65–70 [Avdey G.M. Osteoporosis as actual problem of medicine // Zdravookhranenie (Minsk). – 2011; 4: 65–70 (in Russ.)].
3. Щедренок В.В., Зуев И.В., Топольскова Н.В. и др. Опыт диагностики и хирургического лечения остеопороза позвоночника // Травматология и ортопедия России. – 2013; 3 (69): 113–8 [Shchedrenok V.V., Zuev I.V., Topolskova N.V. et al. Diagnostics and surgical treatment of vertebral osteoporosis // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2013; 3 (69): 113–8 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013--3-113-118>.
4. Афаунов А.А., Усиков В.Д., Пташников Д.А. и др. Экспериментальное изучение стабильности бесцементной и цементной имплантации транспедикулярных винтов в позвонки с пониженной минеральной плотностью костной ткани // Травматология и ортопедия России. – 2010; 2 (56): 97–101 [Afaunov A.A., Usikov V.D., Ptashnikov D.A., et al. Experimental study of stability at cement and cementless implantation of transpedicular screws into vertebrae with low mineral density of bone // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2010; 2 (56): 97–101 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2010-0-2-97-101>.

5. Усиков В.Д., Пташников Д.А., Докиш М.Ю. Варианты остеосинтеза позвоночника в условиях сниженной минеральной плотности кости // Травматология и ортопедия России. – 2010; 3 (57): 28–34 [Usikov V.D., Ptashnikov D.A., Dokish M.Y. Variants of spine osteosynthesis at low mineral density of bone // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2010; 3 (57): 28–34 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2010-0-3-28-34>.
6. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом // Казанский мед. журн. – 2017; 98 (3): 343–8 [Fomina L.A., Zybrev I.A. Gender aspects of osteoporosis and their relationship to calcium balance // Kazanskii med. zhurn. – 2017; 98 (3): 343–8 (in Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2017-343.
7. Савельева К.А., Котова С.М., Орешко Л.С. и др. Остеопороз как проблема общей врачебной практики // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011; 4 (41): 106–9 [Savelieva K.A., Kotova S.M., Oreshko L.S. et al. Osteoporosis as a problem general medical practice // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. – 2011; 4 (41): 106–9 (in Russ.)].
8. Genant H. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // Osteoporos Int. – 2003; 14: 43–55.
9. Полякова Е.Ю. Остеопороз: методические подходы к диагностике // Лечение и профилактика. – 2012; 2 (3): 59–63 [Polyakova E.Yu. Osteoporoz: metodicheskie podkhody k diagnostike // Lechenie i profilaktika. – 2012; 2 (3): 59–63 (in Russ.)].
10. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Эпидемиология остеопороза и остеопении // Тверской мед. журн. – 2015; 1: 63–73 [Fomina L.A.1, Zybrev I.A. Epidemiology of osteoporosis and osteopenia // Tverskoi med. zhurn. – 2015; 1: 63–73 (in Russ.)].
11. Басанкин И.В., Тахмазян К.К., Афаунов А.А. и др. Способ профилактики переломов смежных позвонков при транспедикулярной фиксации на фоне остеопороза // Хирургия позвоночника. – 2016; 13 (3): 8–14 [Basankin I.V., Takhmazyan K.K., Afaunov A.A. et al. Method for preventing fractures of adjacent vertebrae during transpedicular fixation in osteoporosis // Hirurgii pozvonochnika = Spine Surgery. – 2016; 13 (3): 8–14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14531/ss2016.3.8-14>
12. Басанкин И.В., Тахмазян К.К., Афаунов А.А. и др. Перелом позвонка над металлоконструкцией у пациентов с остеопорозом, можем ли мы предупредить эти повреждения? // Гений ортопедии. – 2017; 23 (2): 154–61 [Basankin I.V., Takhmazyan K.K., Afaunov A.A. et al. Vertebral fractures over the metal structure in patients with osteoporosis. Can we prevent these injuries? / Genii ortopedii. – 2017; 23 (2): 154–61 (in Russ.)]. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-154-161.
13. Сماعيلенков О.А., Пташников Д.А. Посттравматические деформации позвоночника на фоне остеопороза. Возможности хирургической коррекции и оценка достигнутых результатов. В сб.: Актуальные проблемы травматологии и ортопедии. Сб. науч. ст. посвящ. 110-летию РНИИТО им. Р.Р. Вредена / СПб, 2016; с. 254–9 [Smekalenkov O.A., Ptashnikov D.A. Posttraumatic deformations of the spine on the background of osteoporosis. Possibilities of surgical correction and evaluation of achieved results. In sb.: Aktual'nye problemy travmatologii i ortopedii. Sb. nauch. st. posvyashch. 110-letiyu RNIITO im. R.R. Vredena / SPb, 2016; s. 254–9 (in Russ.)].
14. Басанкин И.В., Порханов В.А., Пташников Д.А. и др. Анализ причин развития проксимального переходного кифоза после инструментальной фиксации на фоне дефицита минеральной плотности костной ткани // Гений ортопедии. – 2019; 25 (1): 65–70 [Basankin I.V., Porkhanov V.A., Ptashnikov D.A. et al. Analysis of the causes of proximal junctional kyphosis following spinal instrumented fixation in patients with bone mineral density deficiency // Genii ortopedii. – 2019; 25 (1): 65–70 (in Russ.)]. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-65-70.
15. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Эффективные возможности комплексной реабилитации пациентов с переломами на фоне остеопороза // РМЖ. – 2018; 4 (1): 10–4 [Marchenkova L.A., Makarova E.V. Efficiency opportunities of complex rehabilitation of patients with osteoporotic fractures // RMJ. – 2018; 4 (1): 10–4 (in Russ.)].
16. Пустозеров В.Г., Меньшикова Л.В., Подашев Б.И. и др. Боль в спине у лиц пожилого и старческого возраста с остеопорозом позвоночника // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2009; 90 (7): 178–80 [Pustozеров V.G.1, Menshikova L.V.1, Vazhenova J.V. et al. Back pain in persons of elderly and senile age with a vertebral osteoporosis // Sibirskii med. zhurn. (Irkutsk). – 2009; 90 (7): 178–80 (in Russ.)].
17. Щедренко В.В., Могучая О.В. Диагностика и хирургическое лечение остеопороза позвоночника. В кн.: Организационные и клинические вопросы оказания помощи больным в травматологии и ортопедии. Сб. тез. XIII межрег. научно-практ. конф. Под ред. В.Г. Самодая, 2017; с. 230–3 [Shchedrenok V.V., Moguchaya O.V. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie osteoporozoz pozvonochnika. V kn.: Organizatsionnye i klinicheskie voprosy okazaniya pomoshchi bol'nym v travmatologii i ortopedii. Sb. tez. XIII mezhhreg. nauchno-prakt. konf. Pod red. V.G. Samodaya, 2017; s. 230–3 (in Russ.)].
18. Чижова М.В., Щедренко В.В., Зуев И.В. и др. Алгоритм диагностики и лечения остеопороза позвоночника // Академический журнал Западной Сибири. – 2012; 6: 61–2 [Chizhova M.V., Shchedrenok V.V., Zuev I.V. et al. Algoritm diagnostiki i lecheniya osteoporozoz pozvonochnika // Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri. – 2012; 6: 61–2 (in Russ.)].
19. Кузнецова И.В. Менопаузальный остеопороз: возможности первичной профилактики // Эффективная фармакотерапия. – 2011; 53: 10–4 [Kuznetsova I.V. Menopauzal'nyi osteoporoz: vozmozhnosti pervichnoi profilaktiki // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2011; 53: 10–4 (in Russ.)].
20. Гринь А.А., Некрасов М.А., Кайков А.К. и др. Лечение и профилактика переломов позвоночника у больных с остеопорозом // Нейрохирургия. – 2013; 3: 72–5 [Grin A.A., Nekrasov M.A., Kaikov A.K. et al. Treatment and prophylaxis of spine fractures at patients with osteoporosis // Russian journal of neurosurgery. – 2013; 3: 72–5 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2013-0-3-72-75>.
21. Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Новая тенденция в лечении остеопороза бисфосфонатами – лекарственные каникулы: для кого, когда и как долго? // Лечебное дело. – 2016; 4: 16–21 [Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Makarova E.V. Bisphosphonate Drug Holiday: Choosing Appropriate Candidates and Terms // Lechebnoe delo. – 2016; 4: 16–21 (in Russ.)].
22. Борщенко И.А., Лялина В.В. Практика спинальной хирургии в условиях частной клиники / М.: Практика, 2014; 172 с. [Borshchenko I.A., Lyalina V.V. Praktika spinal'noi khirurgii v usloviyakh chastnoi kliniki / M.: Praktika, 2014; 172 s. (in Russ.)].
23. Иськова И.А. Остеопороз: аспекты диагностики и лечения // Крымский терапевтический журнал. – 2012; 2 (19): 34–7 [Iskova I.A. Osteoporosis: aspects of diagnosis and treatment // Krymskii terapevticheskii zhurnal. – 2012; 2 (19): 34–7 (in Russ.)].
24. Луцкий И.С., Луцкая Е.И., Цыцевич Д.Ю. и др. Остеопороз в практике невропатолога // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2005; 2 (2): 126–30 [Lutsky I.S., Lutskaya E.I., Tsyceyevich D.Yu. et al. Osteoporosis in neurological practice // Aktual'nye problemy transportnoi meditsiny. – 2005; 2 (2): 126–30 (in Russ.)].
25. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Сер. «Клинические рекомендации». Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 272 с. [Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Ser. «Klinicheskie rekomendatsii». Pod red. O.M. Lesnyak, L.I. Benevolenskoi. 2-e izd., pererab. i dop. / M.: GEOTAR-Media, 2009; 272 s. (in Russ.)].
26. Ершова О.Б. Современные возможности лечения остеопороза // Эффективная фармакотерапия. – 2017; 12: 45–7 [Ershova O.B. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya osteoporozoz // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2017; 12: 45–7 (in Russ.)].
27. Евстигнеева Л.П. Диагностика остеопороза позвоночника (систематический обзор) // Клиницист. – 2007; 6: 13–20 [Evstigneeva L.P. Diagnostika osteoporozoz pozvonochnika (sistematicheskii obzor) // Klinitsist. – 2007; 6: 13–20 (in Russ.)].
28. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика первичного остеопороза // Современная ревматология. – 2011; 5 (1): 47–52 [Smirnov A.V., Smirnov A.V. X-ray diagnosis of primary osteoporosis // Modern Rheumatology Journal. – 2011; 5 (1): 47–52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2011-651>.
29. Широков В.А. Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника и остеопорозе // Российский журнал боли. – 2012; 2 (35): 20–3 [Shirokov V.A. Low back pain in degenerative changes in the spine and osteoporosis // Rossiiskii zhurnal boli. – 2012; 2 (35): 20–3 (in Russ.)].
30. Усенко К.П., Солодовников А.Г., Добровольская О.А. и др. Оценка качества жизни у пациентов с впервые выявленными остеопоротическими переломами позвонков в России // Боль. Сушавы. Позвоночник. – 2013; 4 (12): 55–6 [Usenko K.P., Solodovnikov A.G., Dobrovolskaya O.A. et al. Otsenka kachestva zhizni u patients s vpervyye vyavlennyimi osteoporoticheskimi perelomami pozvonkov v Rossii // Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. – 2013; 4 (12): 55–6 (in Russ.)].
31. Помников В.Г., Токаева С.С., Абазиева Н.Л. и др. Остеопороз позвоночника как мультидисциплинарная проблема и состояние жизнедеятельности больных // Мед. совет. – 2015; 4: 102–3 [Pomnikov V.G., Tokaeva S.S., Abazieva N.L. et al. Osteoporosis of the spine as a multidisciplinary problem and life condition of patients // Med. sovet. – 2015; 4: 102–3 (in Russ.)].
32. Солодовников А.Г., Лесняк О.М., Добровольская О.В. и др. Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков // Научно-практическая ревматология. – 2018; 56 (1): 48–54 [Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M., Dobrovolskaya O.V. et al. Quality of life in patients with prior osteoporotic vertebral fracture // Rheumatology Science and Practice. – 2018; 56 (1): 48–54 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-48-54>.

33. Деревянченко Л.В., Помников В.Г. Остеопороз позвоночника как мультидисциплинарная проблема // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2010; 5 (1): 414 [Derevyanchenko L.V., Pomnikov V.G. Osteoporoz pozvonochnika kak mul'tidistsiplinarnaya problema // Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. – 2010; 5 (1): 414 (in Russ.)].

34. Devine A., Prince R., Dhalival S. et al. Results of a 5 year double blind, placebo controlled trial of calcium supplementation (CaFOs): bone density outcomes // J. Bone Miner. Res. – 2004; SA416.

35. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность деносумаба при остеопорозе // Эффективная фармакотерапия. – 2015; 46: 14–9 [Lesnyak O.M. Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2015; 46: 14–9 (in Russ.)].

36. Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) // Остеопороз и остеопатии. – 2018; 21 (1): 17–22 [Belaya Zh.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab // Osteoporoz i osteopatii. – 2018; 21 (1): 17–22 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/osteo9760.

37. Nishizawa Y. et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition) // J. Bone Miner. Metab. – 2013; 31 (1): 1–15. DOI: 10.1007/s00774-012-0392-y.

38. Howe T., Shea B., Dawson L. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011; 7: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.

39. Евстигнеева Л.П., Кожемякина Е.В., Негодаева Е.В. и др. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков // Научно-практическая ревматология. – 2014; 52 (1): 49–55 [Evstigneeva L.P., Kozhemyakina E.V., Negodaeva E.V. et al. Efficacy of physical exercises in patients with osteoporotic vertebral fractures // Rheumatology Science and Practice. – 2014; 52 (1): 49–55 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-49-55>.

40. Щедренок В.В., Могучая О.В., Себелев К.И. Применение вертебропластики при травме и заболеваниях позвоночника // Академический журнал Западной Сибири. – 2013; 9 (49): 77 [Shchedrenok V.V., Moguchaya O.V., Sebelev K.I. Primenenie vertebroplastiki pri travme i zabolevaniyakh pozvonochnika // Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri. – 2013; 9 (49): 77 (in Russ.)].

41. Боков А.Е., Млявых С.Г., Алейник А.Я. и др. Легочная цементная эмболия при перкутанной вертебропластике и транспедикулярной фиксации с установкой винтов на костный цемент: возможные факторы риска // Хирургия позвоночника. – 2016; 13 (1): 67–71 [Bokov A.E., Mlyavykh S.G., Aleynik A.Y. et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and transpedicular screw fixation with bone cement: potential risk factors // Hirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery. – 2016; 13 (1): 67–71 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14531/ss2016.1.67-71>.

42. Buchbinder R., Johnston R., Rischin K. et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018; 4: CD006349. DOI: 10.1002/14651858.CD006349.pub3.

## OSTEOPOROSIS IN THE PRACTICE OF A VERTEBROLOGIST

**A. Yarikov**<sup>1,3</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Denisov**<sup>2</sup>; **S. Masevnin**<sup>2</sup>; Professor **O. Perlmutter**<sup>1</sup>, MD; **I. Smirnov**<sup>1</sup>; **M. Dokish**<sup>2</sup>; **K. Lipatov**<sup>3</sup>; **A. Sosnin**<sup>3</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>City Clinical Hospital Thirty-Nine, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics., Saint Petersburg

<sup>3</sup>Volga District Medical Center, Federal Biomedical Agency, Nizhny Novgorod

According to the WHO, osteoporosis (OP) ranks fourth among the factors that influence longevity and quality of life in people. The paper gives the risk factors, etiology, classification, and clinical picture of OP. Particular attention is paid to its diagnostic methods. Indications for OP treatment and criteria for its efficiency are also presented. Drug (vitamin D and calcium supplements, prolia, and calcitonin) and non-drug treatments are described in detail. The major surgical treatments, such as vertebroplasty and kyphoplasty, are considered.

**Key words:** therapy, osteoporosis, densitometry, bone mineral density, osteoporotic fracture, FRAX.

**For citation:** Yarikov A., Denisov A., Masevnin S. et al. Osteoporosis in the practice of a vertebrologist // *Vrach*. – 2020; 31 (3): 11 – 18. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-02>