

### Обзорная статья

УДК 616.71-001.5-003.93-039.73(048.8)

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-1-116-122>

## Современные методы медикаментозной и локальной терапии замедленной консолидации переломов (обзор литературы)

Рустем Ильгизович Садыков<sup>✉</sup>, Ильдар Фуатович Ахтямов

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Рустем Ильгизович Садыков, [rustiksadykov@mail.ru](mailto:rustiksadykov@mail.ru)

### Аннотация

**Введение.** Лечение пациентов с посттравматическими нарушениями костной регенерации по-прежнему является одной из сложнейших проблем травматологии и ортопедии. К ним относятся рефрактуры, ложные суставы, замедленная консолидация, несращение костей. **Цель.** Изучить современные методы коррекции замедленной консолидации переломов. **Материалы и методы.** Поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах данных научной литературы PubMed и eLIBRARY. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** В статье представлены методы медикаментозной и локальной терапии замедленной консолидации переломов. Отмечена эффективность использования оссеин-гидроксиапатитного комплекса и витамина D у пациентов для нормализации срока сращения переломов трубчатых костей. Представлены результаты исследований, показывающих, что бисфосфонаты, деносуаб и стронция ранелат снижают риск возникновения переломов, не оказывая при этом неблагоприятного влияния на их заживление. Представлены разноречивые данные по влиянию Терипаратида на ускорение сращения переломов. В данной статье мы провели анализ научной литературы применения костной пластики, костных заменителей, синтетических факторов роста, клеточной терапии, PRP-терапии при замедленной консолидации переломов. В настоящее время большой интерес представляет возможность местного применения бисфосфонатов как изолированно, так и в комбинации с другими компонентами. В статье продемонстрированы исследования локального применения бисфосфонатов (этидроната) в сочетании с ионами лантаноидов и кальцием при переломах у животных и их положительного влияния на репаративный процесс. **Заключение.** Актуальность медикаментозной и локальной терапии лечения пациентов с замедленной консолидацией переломов весьма высока. Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы остаются неразрешенными, и есть необходимость в их продолжении. Одним из перспективных направлений в лечении замедленной консолидации переломов является локальное применение бисфосфонатов.

**Ключевые слова:** переломы, замедленная консолидация, репаративный остеогенез, стимуляция, локальные факторы, бисфосфонаты, терипаратид

**Для цитирования:** Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф. Современные методы медикаментозной и локальной терапии замедленной консолидации переломов (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 1. С. 116-122. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-1-116-122>

### Review article

## Modern methods of medication and local therapy for delayed fracture consolidation (literature review)

Rustem I. Sadykov<sup>✉</sup>, Ildar F. Akhtyamov

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Corresponding author:** Rustem I. Sadykov, [rustiksadykov@mail.ru](mailto:rustiksadykov@mail.ru)

### Abstract

**Introduction** Management of post-traumatic disorders of bone regeneration continues to be a substantial clinical challenge in orthopaedic trauma. These include refracture, nonunion, delayed consolidation. **The purpose** is to explore modern methods of treatment of delayed fracture consolidation. **Methods** The literature search was produced via open access electronic databases of scientific literature PubMed and eLIBRARY. Search depth was 10 years. **Results** The article presents methods of medication and local therapy for delayed fracture consolidation. The effectiveness of the use of the ossein-hydroxyapatite complex and vitamin D is reported in patients with normalized healing time of a long bone fracture. The findings showed that bisphosphonates, denosumab and strontium ranelate can reduce the risk of fractures with no adverse effect on bone healing. There is controversy on the effect of Teriparatide improving fracture healing. This review will envisage the current clinical trials on bone healing augmentation based on bone grafts, bone substitutes, synthetic growth factors, cell therapy and PRP therapy. Local use of bisphosphonates administered either alone or in combination with other agents is of great interest. Bisphosphonates (etidronate) locally applied in combination with lanthanide ions and calcium for animal fractures demonstrated a positive effect on the reparative process. **Conclusion** The applicability of medication and local therapy is very high in the treatment of patients with delayed fracture consolidation. Despite numerous studies many questions remain unresolved, and there is a need for the investigations. The local use of bisphosphonates was shown to be promising in the management of delayed fracture consolidation.

**Keywords:** fracture, delayed consolidation, reparative osteogenesis, stimulation, local factors, bisphosphonate, teriparatide

**For citation:** Sadykov R.I., Akhtyamov I.F. Modern methods of medication and local therapy for delayed fracture consolidation (literature review). *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 1, pp. 116-122. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-1-116-122>

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с посттравматическими нарушениями костной регенерации по-прежнему является одной из сложнейших проблем травматологии и ортопедии. К ним относятся рефрактуры, ложные суставы, замедленная консолидация, несращение костей. Актуальность проблемы определяют неуклонный рост травматизма, высокая частота несращений костей при лечении переломов, плохие отдаленные результаты лечения пациентов даже в специализи-

рованных травматологических стационарах, стойкая утрата трудоспособности у населения. Замедленное сращение (консолидация) встречается в 5–12 % случаев, а формирование ложных суставов происходит в 2–3 % случаев по отношению к общему числу переломов костей [1]. Расстройства репаративной регенерации носят многофакторный характер. На сращение переломов оказывают влияние как общие (возраст, остеопороз, нарушение метаболических процессов,

хроническая ишемия конечности) [2, 3], так и местные факторы (обширные повреждения, неадекватная

репозиция и фиксация, инфицирование области повреждения).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников проводился в открытой электронной базе данных медицинских и биологических

публикаций PubMed и научной электронной библиотеке eLIBRARY за период с 2010 по 2020 г.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Для коррекции замедленного репаративного остеогенеза используются как консервативные, так и оперативные методы [4]. К первым можно отнести медикаментозные и физиотерапевтические. Взаимодействие между лекарственными препаратами и сращением перелома, их влияние на формирование регенерата на различных стадиях процесса являются наиболее дискуссионными вопросами.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит кальция и витамина D может усугубить посттравматическую потерю костной массы. Результаты исследований клинически обосновывают терапевтическую потребность в добавочном кальции и витамине D после перелома, особенно на фоне остеопороза [5, 6]. Согласно российским Федеральным клиническим рекомендациям «Патологические переломы, осложняющие остеопороз» [7], необходимо использовать базисную терапию как основу консервативного лечения переломов. В качестве данной терапии с первых дней после выявления перелома, независимо от его локализации, рекомендуется ежедневное назначение препаратов кальция (с пищей и/или медикаментозно) в комбинации с колекальциферолом/альфакальцидолом [4]. В первый год после перелома в качестве препарата кальция рекомендуется использовать оссеин-гидроксиапатитный комплекс (ОГК), в котором кальций находится в виде гидроксиапатита. Ионизирование кальция в этом случае идет без скачкообразного подъема. В отличие от обычных солей кальция ОГК содержит оссеин, представленный коллагеном, остеокальцином и факторами роста: TGF- $\beta$  (трансформирующий ростовой фактор бета), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-1), IGF-II (инсулиноподобный фактор роста-2). Наличие факторов роста способствует пролиферации и стимулированию фибробластов, хондроцитов и остеобластов, коллаген отвечает за создание ретикулофиброзного матрикса, тогда как гидроксиапатит отвечает за оссификацию и минерализацию в месте перелома и нормализацию сроков формирования костной мозоли [4]. В зарубежной литературе описан ряд сравнительных исследований оссеин-гидроксиапатитного комплекса и карбоната кальция при изучении влияния препаратов на сохранение МПК [8, 9], а в эксперименте – на формирование костной мозоли. Отмечена эффективность использования ОГК по сравнению с карбонатом кальция у женщин с сенильным остеопорозом, для нормализации срока сращения переломов трубчатых костей у пациентов с переломами на фоне остеопороза или остеопении и у пациентов, имеющих нарушения метаболизма костной ткани (замедленная консолидация после хирургического лечения псевдоартроз, осложненных регионарным остеопорозом). Срок сращения при псевдоартрозе бедренной кости сокращался в среднем на 34,3 % по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) [7].

Имеется обширная доказательная база того, что бисфосфонаты снижают риск возникновения переломов [10], а данные о специфике их влияния на процессы регенерации и посттравматического ремоделирования кости в литературе присутствуют разноречивые [4]. В исследовании, выполненном на собаках, выявлено, что лечение алендронатом способствует увеличению объема регенерата, но не оказывает отрицательного или благоприятного влияния на заживление перелома, прочностные качества и минерализацию кости. Однако при изучении сращения перелома у крыс с остеопорозом выявлено, что алендронат нарушал темпы заживления перелома. Авторы выявили уменьшение объема регенерата, а сам регенерат охарактеризовали как низкого качества за счет формирования в области дефекта грубоволокнистой костной ткани [11].

Лечение золедроновой кислотой у крыс на модели перелома бедренной кости способствовало активизации репаративного остеогенеза, формировались обширные экстракорткальные субпериостальные напластования, способствующие увеличению площади кости и её прочностных характеристик, однако к концу исследования их ремоделирования не было обнаружено. На замедление ремоделирования регенерата указывали и другие авторы, проводившие исследования на животных [12, 13].

Схожие результаты дали исследования непосредственно в клинической практике [4, 11]. У пациентов с остеопорозом, перенесших перелом костей скелета, терапия алендронатом не замедляла процесса консолидации перелома. Результаты исследования HORIZON-RFT показали, что золедроновая кислота не влияла на консолидацию низкоэнергетического перелома проксимального отдела бедренной кости, даже если инфузия препарата проходила в средние сроки послеоперационного периода [11, 14]. Ряд специалистов высказывает мнение, что назначение бисфосфонатов в ранние сроки после травмы при переломах проксимального отдела плечевой кости даже увеличивало риск несращения [7]. Влияние бисфосфонатов на консолидацию перелома дистального метаэпифиза лучевой кости также остается неясным [15]. Нельзя полностью игнорировать известные публикации о таких осложнениях при назначении бисфосфонатов как фибрилляция предсердий, атипичный перелом бедренной кости, некроз челюсти, рак пищевода [16]. Однако четкой причинной связи этих осложнений с приемом бисфосфонатов не установлено [17, 18].

При переломах проксимального отдела бедренной кости, осложняющих остеопороз, в качестве препарата первой линии используется деносумаб, который обеспечивает больший прирост МПК, чем бисфосфонаты [19–21], в том числе и за счет увеличения массы кортикальной кости и снижения ее порозности. В срав-

нительном исследовании использования деносуаба и золедроновой кислоты [22] отмечено, что на фоне приема деносуаба прирост МПК оказался достоверно больше во всех исследуемых сегментах скелета – позвоночнике, шейке бедренной кости, лучевой кости. В исследовании FREEDOM [7] показано отсутствие его негативного влияния на консолидацию вневертебральных переломов, включая и перелом проксимального отдела бедренной кости. Безопасность влияния приема деносуаба показана и другими исследованиями.

Стронция ранелат – препарат с двойным механизмом действия, который способен одновременно стимулировать синтез костной ткани и подавлять ее резорбцию. В экспериментах на лабораторных крысах было показано, что прием стронция ранелата существенно повышает прочность костной мозоли, благоприятно воздействует на микроархитектонику костной мозоли, достоверно повышает соотношение объема костных трабекул к общему объему формирующейся костной ткани [23]. Эти данные были подтверждены в ходе другого экспериментального исследования, в котором у овариэктомированных крыс с закрытым переломом диафиза бедренной кости сравнивалась эффективность терапии ранелатом стронция и терипаратидом [24, 25]. При этом было установлено, что костная мозоль у животных, получавших стронция ранелат, в отличие от крыс, получавших терипаратид, оказалась намного более прочной при скручивании, хотя объем костной ткани увеличивался в обеих экспериментальных группах по сравнению с группой животных, не получавших фармакотерапии. В другом исследовании на 45 крысах [26] было показано, что в группах с применением ибандроната и стронция наблюдалось значительное увеличение количества остеобластов и значительное уменьшение количества остеокластов по сравнению с контрольной группой. Испытуемые в обеих группах имели значительно большую толщину кортикальной пластинки и площадь трабекул, чем контрольная группа. Животные же в группе с применением стронция имели значительно больше остеобластов и большую толщину кортикальной пластинки, чем животные в группе с применением ибандроната. Проспективное исследование влияния терапии стронция ранелатом в сочетании с препаратом кальция и витамином D3 и без него было проведено у 47 пациенток с переломами проксимального отдела бедренной кости на фоне системного остеопороза [27]. Было установлено, что проведенное фармакологическое лечение системного остеопороза практически не влияет на скорость сращения переломов указанной локализации [23].

К препаратам, стимулирующим процесс костеобразования, относится терипаратид [28]. В литературе присутствуют разноречивые данные о его влиянии на сращение переломов. Считается, что этот препарат может улучшить консолидацию переломов позвонков и предупреждать прогрессирование компрессии [4, 29]. На моделях крыс было показано, что интермиттирующее введение терипаратида повышает образование костной мозоли, содержание минералов и плотность кости, а также механическую прочность костной мозоли. У обезьян при остеотомии бедренной кости терипаратид ускорял естественную консолидацию перелома.

Разноречивы исследования и в клинической практике по данному препарату [4]. С одной стороны, в клиническом исследовании с участием пациентов с переломами шейки бедренной кости [30] на сроке 12 мес. терипаратид не уменьшал по сравнению с плацебо болевой синдром, не снижал риск повторных операций, не изменял сроки рентгенологического сращения перелома. С другой, при межвертельных переломах в рандомизированном сравнительном исследовании отмечено преимущество терипаратида над ризедроновой кислотой по степени снижения боли и финальным функциональным результатам. Однако при анализе рентгенограмм убедительных данных преимущества терипаратида по влиянию на консолидацию не выявлено [31]. Интересно, что дополнение комбинации витамина D и препаратов кальция терипаратидом (сравнительное исследование) выявило достоверное сокращение, по сравнению с группой, получавшей только препараты кальция и витамина D, срока консолидации межвертельных переломов [7, 32].

Назначение же терипаратида [33] сразу после перелома проксимального отдела плечевой кости не сокращало срок консолидации. В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [4] при переломе дистального метаэпифиза лучевой кости у женщин в постменопаузе (от 45 до 85 лет) отмечалось сокращение срока консолидации при приеме терипаратида по сравнению с плацебо.

Помимо медикаментозной терапии актуальным направлением современных исследований является возможность применения локальных факторов стимуляции репаративного остеогенеза. Эти факторы классифицируются по механизму биологического действия на остеогенные, остеокондуктивные, остеоиндуктивные.

Аутологичный костный трансплантат сочетает в себе все свойства, необходимые для биологического трансплантата: остеогенные, остеокондуктивные и остеоиндуктивные [34]. Преимущества этого трансплантата – относительно низкая стоимость, отсутствие передачи инфекций и иммунологического отторжения. Недостатками являются ограниченный объем доступного трансплантата, недостаточная структурная поддержка, болевой синдром и заболеваемость донорского участка. Аллогенные костные трансплантаты (аллотрансплантат) доступны в различных формах и размерах, таких как кортикальный, губчатый, остеондральный и цельный костный сегмент. Основным недостатком аллотрансплантата является потеря остеогенного потенциала из-за удаления костных клеток при подготовке трансплантата.

Деминерализованный костный матрикс (DBM) представляет собой высоко переработанный аллотрансплантат, который содержит менее 5 % кальцифицированной целлюлярной субстанции, при этом сохраняются коллагены, неколлагеновые белки и факторы роста. DMВ, из-за его более низкой структурно-механической целостности, чем аутологичный костный трансплантат, в основном применяется для заполнения дефектов кости. В литературе представлен ряд хороших результатов применения DMВ для лечения переломов длинных трубчатых костей [35]. Однако клинический



шения заживления при различных травматических повреждениях костей или мягких тканей [51], пришли к выводу, что PRP не предлагает преимуществ по сравнению со стандартным лечением. На сегодняшний день надежные клинические доказательства использования обогащенной тромбоцитами плазмы для регенерации костной ткани практически отсутствуют.

В настоящее время большой интерес представляет возможность местного применения бисфосфонатов как изолированно, так и в комбинации с другими компонентами [52]. Считается, что бисфосфонаты не влияют непосредственно на формирование кости, а увеличивают баланс просто путем ингибирования ее резорбции. Однако существуют исследования, показывающие, что это может быть не совсем так. Морфологические данные об основной структурной единице предполагают возможное увеличение образования в многоклеточной единице кости, подразумевая, что может иметь место некоторое стимулирующее влияние на ее формирование. На клеточном уровне было показано, что бисфосфонаты *in vitro* увеличивают пролиферацию остеобластов и хрящевых клеток, а также биосинтез коллагена и остеокальцина костными клетками.

В экспериментах на животных было показано увеличение остеогенеза вокруг имплантатов при локальном использовании раствора бисфосфоната, при этом увеличение остеоинтеграции на границе «имплантат-кость» превосходило подобное явление при системном применении бисфосфонатов. Появились работы о локальном применении бисфосфонатов при цементном эндопротезировании, в которых они были смешаны с костным цементом. Однако при этом было отмечено изменение характеристик самого цемента, что снижало его уставленную прочность, в связи с чем от этой идеи пришлось отказаться. Преимущественное использование бесцементных конструкций, невозможность применения бисфосфонатов в соединении с костным цементом, а также недостаточная эффективность соединения бисфосфонатов с гидроксиапатитным покрытием подтолкнули ученых к разработке растворов бисфосфонатов для локального применения [53]. Однако выявлено, что бисфосфонаты в качестве раствора не способны удерживаться в зоне травмы продолжительно [54].

Для изучения репаративного остеогенеза у 36 кроликов была использована экспериментальная модель несквозного дефекта большеберцовой кости [55]. В этот дефект в основной группе вводили этидронат (бисфосфонат первого поколения без содержания аминогруппы, механизмом действия которого является ингибирование резорбции кости посредством индукции апоптоза остеокластов) и кальций, а с целью удержания

компонентов – лантаноиды, в группе сравнения ничего не вводилось. Лантаноиды – это редкоземельные металлы, они являются эффективными катализаторами гидролитического расщепления фосфатно-эфирных связей [56]. Установлено, что лантаноидосодержащие биокомпозиционные покрытия способны улучшать трофику границы «кость-имплантат», ускоряют остеоинтеграцию и предотвращают воспалительные осложнения вследствие антитромбоцитного действия. Лантаноиды способны оказывать антимикробное действие, повышать фагоцитарную активность лейкоцитов, в результате вызывают отторжение некротических тканей, способствуют пролиферации клеток, и, как следствие, быстрое заживление раневой поверхности [57]. В результате этого исследования было показано, что дозированное применение препарата, содержащего этидронат, ионы лантаноидов и кальций, эффективно уже на ранних сроках заживления небольших костных дефектов, выявлена достоверная выраженная разница в плотности костной ткани на ранних сроках процесса репаративной регенерации. Особенностью препарата было комплексное действие в виде снижения интенсивности воспаления; ускорения репарации; влияния на остеогенез, который в подавляющем большинстве случаев был прямым. Была показана способность препарата, содержащего этидронат ионов лантаноидов и кальция, значительно стимулировать активность остеобластов и не оказывать при этом влияния на активность остеокластов *in vitro* [58].

В другом исследовании на 45 крысах [59] при оценке изменения плотности костной ткани в области перелома при интрамедуллярном остеосинтезе на фоне локального введения компонентов на основе этидронатов, ионов лантаноидов и кальция было показано, что параоссальное применение компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция сопровождается формированием в зоне остеотомии кортикальной пластинки с наиболее высокими показателями плотностных характеристик, а нормализация этих показателей в данной группе происходила быстрее, чем в группе с введением компонентов на основе этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов. При морфологическом исследовании [60] наилучшие результаты заживления костной ткани при переломах также были получены при параоссальном введении этидроната в сочетании с лантаноидами.

В исследовании на 75 крысах [61] по данным гематологического исследования было выявлено, что компоненты, в состав которых входят лантаноид-ионы и этидронат, не оказывают отрицательного воздействия на организм крыс.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на постоянное совершенствование методов оперативного лечения переломов и применение современных материалов и технологий, основными осложнениями по-прежнему остаются замедленное сращение или несращение переломов. Проведенный анализ данных литературы свидетельствует о том, что актуальность применения медикаментозной терапии и локальных факторов, которые можно ис-

пользовать для восстановления и регенерации кости, в настоящее время весьма высока. Однако, несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы остаются неразрешенными, и есть необходимость в их продолжении. Одним из перспективных направлений в лечении замедленной консолидации переломов в настоящее время является локальное применение бисфосфонатов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Primary nonunion of intertrochanteric fractures of femur: An analysis of results of valgization and bone grafting / Ik Dhammi, Ak Jain, Ap Singh, Rehan-UI-Haq, P. Mishra, S. Jain // *Indian. J. Orthop.* 2011. Vol. 45, No 6. P. 514-519. DOI: 10.4103/0019-5413.87122.
2. Диагностическое значение показателей высших жирных кислот в оценке развития замедленной консолидации переломов / А.М. Миронов, О.Б. Миронова, А.Н. Старосельников, Н.А. Мироманова // *Политравма.* 2020. № 2. С. 54-58. DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10020.
3. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О.М. Лесняк, И.А. Баранова, К.Ю. Белова, Е.Н. Гладкова, Л.П. Евстигнеева, О.Б. Ершова, Т.Л. Каронова, А.Ю. Кочиш, О.А. Никитинская, И.А. Скрипникова, Н.В. Торощова, Р.М. Арамисова // *Травматология и ортопедия России.* 2018. Т. 24, № 1. С. 155-168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
4. Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф. Современные тенденции в медикаментозной профилактике и лечении пациентов с замедленной консолидацией переломов // *Opinion Leader.* 2020. № 7 (36). С. 34-39.
5. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice / V. Fischer, M. Haffner-Luntzer, K. Prystaz, A. Vom Scheidt, B. Busse, T. Schinke, M. Amling, A. Ignatius // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No 1. P. 7223. DOI: 10.1038/s41598-017-07511-2.
6. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему / Е.А. Пигарова, А.А. Поваляева, Л.К. Дзюранова, Л.Я. Рожинская // *PMЖ «Медицинское обозрение».* 2019. № 10 (II). С. 102-106.
7. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации : ID: KP614. 2018. С. 18-35.
8. Castelo-Branco S., Dávila Guardia J. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review // *Climacteric.* 2015. Vol. 18, No 1. P. 29-37. DOI: 10.3109/13697137.2014.929107.
9. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex versus calcium carbonate to prevent bone loss / C. Castelo-Branco, M.J. Canelo Hidalgo, S. Palacios, M. Ciria-Recasas, A. Fernández-Pareja, C. Carbonell-Abella, J. Manasanch, J. Haya-Palazuelos // *Climacteric.* 2020. Vol. 23, No 3. P. 252-258. DOI: 10.1080/13697137.2019.1685488.
10. The Effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) / D.M. Black, I.R. Reid, S. Boonen, C. Bucci-Rechtweg, J.A. Cauley, F. Cosman, S.R. Cummings, T.F. Hue, K. Lippuner, P. Lakatos, P.C. Leung, Z. Man, R.L. Martinez, M. Tan, M.E. Ruzzycky, G. Su, R. Eastell // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27, No 2. P. 243-254. DOI: 10.1002/jbmr.1494.
11. Дедух Н.В., Поворознюк В.В. Влияние бисфосфонатов на консолидацию переломов // *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2013. № 3 (11). С. 27-32.
12. Matos M.A., Tannuri U., Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing // *J. Orthop. Traumatol.* 2010. Vol. 11, No 1. P. 7-12. DOI: 10.1007/s10195-010-0083-1.
13. Mashiba T. [Morphological analysis of bone dynamics and metabolic bone disease. Histological findings in animal fracture model – effects of osteoporosis treatment drugs on fracture healing process] // *Clin. Calcium.* 2011. Vol. 21, No 4. P. 551-558. (in Japanese)
14. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing / C. Colón-Emeric, L. Nordsletten, S. Olson, N. Major, S. Boonen, P. Haentjens, P. Mesenbrink, J. Magaziner, J. Adachi, K.W. Lyles, L. Hyldstrup, C. Bucci-Rechtweg, C. Recknor; HORIZON Recurrent Fracture Trial // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22, No 8. P. 2329-2336. DOI: 10.1007/s00198-010-1473-1.
15. Klinische Ergebnisse nach konservativer und operativer Therapie der distalen Radiusfraktur beim älteren Patienten : Übersicht der besten verfügbaren Evidenz / C. Bartl, D. Stengel, J. Gülke, F. Gebhard // *Unfallchirurg.* 2016. Vol. 119, No 9. P. 723-731. DOI: 10.1007/s00113-016-0216-y.
16. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis // *J. Bone Miner. Res.* 2013. Vol. 28, No 8. P. 1729-1737. DOI: 10.1002/jbmr.1893.
17. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis / I. Imaz, P. Zegarra, J. González-Enríquez, B. Rubio, R. Alcazar, J.M. Amate // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21, No 11. P. 1943-1951. DOI: 10.1007/s00198-009-1134-4.
18. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates: An overview of systematic reviews / L. Lu , L. Lu , J. Zhang , J. Li // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020. Vol. 45, No 1. P. 45-51. DOI: 10.1111/jcpt.13056.
19. Комментарии к рекомендациям EULAR/EFORT по лечению пациентов старше 50 лет с низкоэнергетическими переломами и профилактике у них повторных переломов / А.Ю. Кочиш, О.М. Лесняк, И.Г. Бельский, К.Ю. Белова, Л.П. Евстигнеева, О.Б. Ершова, А.С. Богопольская // *Гений ортопедии.* 2019. Т. 25, № 1. С. 6-14. DOI:10.18019/1028-4427-2019-25-1-6-14.
20. Effects of Long-Term Denosumab on Bone Histomorphometry and Mineralization in Women With Postmenopausal Osteoporosis / D.W. Dempster, J.P. Brown, A. Fahrleitner-Pammer, D. Kendler, S. Rizzo, I. Valter, R.B. Wagman, X. Yin, S.V. Yue, G. Boivin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103, No 7. P. 2498-2509. DOI:10.1210/je.2017-02669.
21. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates / P.D. Miller, N. Pannacciulli, J. Malouf-Sierra, A. Singer, E. Czerwiński, H.G. Bone, C. Wang, S. Huang, A. Chinese, W. Lems, J.P. Brown // *Osteoporos. Int.* 2020. Vol. 31, No 1. P. 181-191. DOI: 10.1007/s00198-019-05233-x.
22. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study / N.K. Choi, D.H. Solomon, T.N. Tsacogianis, J.E. Landon, H.J. Song, S.C. Kim // *J. Bone Miner. Res.* 2017. Vol. 32, No 3. P. 611-617. DOI:10.1002/jbmr.3019.
23. Возможности и перспективы использования препаратов двойного действия для фармакотерапии системного остеопороза у пациентов с переломами костей / А.Ю. Кочиш, С.Н. Иванов, Д.В. Стафеев, Т.Б. Минасов // *Травматология и ортопедия России.* 2012. Т. 18, № 2 (64). С. 99-104.
24. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats / Y.F. Li, E. Luo, G. Feng, S.S. Zhu, J.H. Li, J. Hu // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21, No 11. P. 1889-1897. DOI: 10.1007/s00198-009-1140-6.
25. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing / B. Habermann, K. Kafchitsas, G. Olender, P. Augat, A. Kurth // *Calcif. Tissue Int.* 2010. Vol. 86, No 1. P. 82-89. DOI: 10.1007/s00223-009-9317-8.
26. Bastian D., Martiana I.K. Сравнение влияния пероральных препаратов стронция и инъекционного ибандроната на плотность кости после овариектомии у крыс линии Вистар // *Гений ортопедии.* 2020. Т. 26, № 2. С. 212-215. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-212-215.
27. Возможности фармакологической коррекции постменопаузального остеопороза у пациенток с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости / А.Ю. Кочиш, А.Н. Мироненко, С.А. Ласунский, Д.В. Стафеев // *Травматология и ортопедия России.* 2011. Т. 17, № 2 (60). С. 50-56.
28. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli, J.Y. Reginster; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) // *Aging Clin. Exp. Res.* 2019. Vol. 31, No 1. P. 15-17. DOI: 10.1007/s40520-018-1109-4.
29. Pharmacological Therapy of Osteoporosis: What's New? / G. Iolascon, A. Moretti, G. Toro, F. Gimigliano, S. Liguori, M. Paoletta // *Clin. Interv. Aging.* 2020. Vol. 15. P. 485-491. DOI: 10.2147/CIA.S242038.
30. Does Teriparatide Improve Femoral Fracture Healing? Results from a Randomized Placebo-controlled Trial / M. Bhandari, L. Jin, K. See, R. Burge, N. Gilchrist, R. Witvrouw, K.D. Krohn, M.R. Warner, Q.I. Ahmad, B. Mitlak // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2016. Vol. 474, No 5. P. 1234-1244. DOI: 10.1007/s11999-015-4669-z.
31. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery after Pertrochanteric Hip Fracture: Results of a Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Trial at 26 Weeks / P. Aspenberg, J. Malouf, U. Tarantino, P.A. García-Hernández, C. Corradini, S. Overgaard, J.J. Stepan, L. Borris, E. Lespessailles, F. Frihagen, K. Papavasiliou, H. Petto, J.R. Caiero, F. Marin // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2016. Vol. 98, No 22. P. 1868-1878. DOI: 10.2106/JBJS.15.01217.
32. Teriparatide Improves Fracture Healing and Early Functional Recovery in Treatment of Osteoporotic Intertrochanteric Fractures / T.W. Huang, P.Y. Chuang, S.J. Lin, C.Y. Lee, K.C. Huang, H.N. Shih, M.S. Lee, R.W. Hsu, W.J. Shen // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95, No 19. P. e3626. DOI: 10.1097/MD.0000000000003626.
33. The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Lou, H. Lv, G. Wang, L. Zhang, M. Li, Z. Li, L. Zhang, P. Tang // *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. P. 6040379. DOI: 10.1155/2016/6040379.

34. Autologous bone marrow clot as an alternative to autograft for bone defect healing / Z.X.H. Lim, B. Rai, T.C. Tan, A.K. Ramruttun, J.H. Hui, V. Nurcombe, S.H. Teoh, S.M. Cool // *Bone Joint Res.* 2019. Vol. 8, No 3. P. 107-117. DOI: 10.1302/2046-3758.85.BJR-2018-0096.R1.
35. Demineralized Bone Matrix Add-On For Acceleration of Bone Healing in Atypical Subtrochanteric Femoral Fracture: A Consecutive Case-Control Study / N. Kulachote, P. Sa-ngasoongsong, N. Sirisreerux, P. Chanplakorn, P. Fuangfa, C. Suphachitwong, W. Wajanavisit // *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. 4061539. DOI: 10.1155/2016/4061539.
36. The available evidence on demineralised bone matrix in trauma and orthopaedic surgery: A systematic review / J. van der Stok, K.A. Hartholt, D.A.L. Schoenmakers, J.J.C. Arts // *Bone Joint Res.* 2017. Vol. 6, No 7. P. 423-432. DOI: 10.1302/2046-3758.67.BJR-2017-0027.R1.
37. Calcei J.G., Rodeo S.A. Orthobiologics for Bone Healing // *Clin. Sports Med.* 2019. Vol. 38, No 1. P. 79-95. DOI: 10.1016/j.csm.2018.08.005.
38. Clinical effectiveness of Osigraft in long-bones non-unions / G.M. Calori, M. Colombo, M. Bucci, E.L. Mazza, P. Fadigati, S. Mazzola // *Injury.* 2015. Vol. 46, No Suppl 8. P. S55-S64. DOI: 10.1016/S0020-1383(15)30056-5.
39. Klenke F.M., Siebenrock K.A. Osteology in Orthopedics – Bone Repair, Bone Grafts and Bone Graft Substitutes // *Ref. Modul. Biomed. Sci., Elsevier.* 2016. P. 1-15. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99488-1.
40. Recombinant human bone morphogenetic protein-2: a randomized trial in open tibial fractures treated with reamed nail fixation / H.T. Aro, S. Govender, A.D. Patel, P. Hernigou, A. Perera de Gregorio, G.I. Popescu, J.D. Golden, J. Christensen, A. Valentin // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011. Vol. 93, No 9. P. 801-808. DOI: 10.2106/JBJS.I.01763.
41. Efficacy and safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2/calcium phosphate matrix for closed tibial diaphyseal fracture: a double-blind, randomized, controlled phase-II/III trial / T. Lyon, W. Scheele, M. Bhandari, K.J. Koval, E.G. Sanchez, J. Christensen, A. Valentin, F. Huard // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013. Vol. 95, No 23. P. 2088-2096. DOI: 10.2106/JBJS.K.01422.
42. A local application of recombinant human fibroblast growth factor 2 for tibial shaft fractures: a randomized, placebo-controlled trial / H. Kawaguchi, H. Oka, S. Jingushi, T. Izumi, M. Fukunaga, K. Sato, T. Matsushita, K. Nakamura; TESK Group // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25, No 12. P. 2735-2743. DOI: 10.1002/jbmr.146.
43. Копылов В.А., Миханов В.А., Сафронов А.А. Лечение открытых переломов с помощью метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов // *Гений ортопедии.* 2016. № 2. С. 78-83. DOI: 10.18019/1028-4427-2016-2-78-83.
44. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB and beta-tricalcium phosphate (rhPDGF-BB/ $\beta$ -TCP): an alternative to autogenous bone graft / C.W. DiGiovanni, S.S. Lin, J.F. Baumhauer, T. Daniels, A. Younger, M. Glazebrook, J. Anderson, R. Anderson, P. Evangelista, S.E. Lynch; North American Orthopedic Foot and Ankle Study Group // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015. Vol. 95, No 13. P. 1184-1192. DOI: 10.2106/JBJS.K.01422.
45. VEGFA from Early Osteoblast Lineage Cells (Osterix+) is Required in Mice for Fracture Healing / E.G. Buettmann, J.A. McKenzie, N. Migotsky, D.A. Sykes, P. Hu, S. Yoneda, M.J. Silva // *J. Bone Miner. Res.* 2019. Vol. 34, No 9. P. 1690-1706. DOI: 10.1002/jbmr.3755.
46. Инновационные методы оптимизации регенерации кости: мезенхимальные стволовые клетки (сообщение 2) (обзор литературы) / Н.А. Корж, П.М. Воронцов, И.В. Вишнякова, Е.М. Самойлова // *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2018. № 1 (610). С. 105-116. DOI: 10.15674/0030-598720181105-116.
47. Bridging the gap: bone marrow aspiration concentrate reduces autologous bone grafting in osseous defects / M. Jäger, M. Hertel, U. Fochtmann, J. Fischer, P. Hernigou, C. Zilkens, C. Hendrich, R. Krauspe // *J. Orthop. Res.* 2011. Vol. 29, No 2. P. 173-180. DOI: 10.1002/jor.21250.
48. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей / А.Н. Блаженко, И.А. Родин, О.Н. Понкина, М.Л. Муханов, А.С. Самойлова, А.А. Беврекин, В.В. Очкасы, Р.Р. Алиев // *Инновационная медицина Кубани.* 2019. № 3 (15). С. 32-38. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-32-38.
49. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone nonunions: a prospective study / R. Malhotra, V. Kumar, B. Garg, R. Singh, V. Jain, P. Coshic, K. Chatterjee // *Musculoskelet. Surg.* 2015. Vol. 99, No 3. P. 243-248. DOI: 10.1007/s12306-015-0378-8.
50. Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions / A. Duramaz, H.T. Ursavaş, M.G. Bilgili, A. Bayrak, B. Bayram, M.C. Avkan // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2018. Vol. 28, No 1. P. 131-137. DOI: 10.1007/s00590-017-2024-7.
51. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis / U. Sheth, N. Simunovic, G. Klein, F. Fu, T.A. Einhorn, E. Schemitsch, O.R. Ayeni, M. Bhandari // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012. Vol. 94, No 4. P. 298-307. DOI: 10.2106/JBJS.K.00154.
52. Перспективы локального применения антирезорбтивных препаратов при повреждениях и заболеваниях костей скелета / С.С. Родионова, М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, А.Н. Торгашин, А.Ю. Рябов, Ю.Б. Юрасова // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2014. Т. 21, № 4. С. 83-89.
53. Местное применение бисфосфонатов при металлоостеосинтезе. Краткий литературный обзор / М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, А.Ю. Рябов, Ю.Б. Юрасова, А.А. Очуренко // *Технологии живых систем.* 2014. Т. 11, № 1. С. 46-54.
54. Изучение характера распределения солей лютеция и изменений в органах и тканях крыс после их введения / Д.А. Масленникова, С.М. Слесарев, Е.В. Слесарева, А.И. Харин, О.В. Столбовская, А.В. Хохлова, Е.С. Погодина, Д.А. Зажма, С.Н. Ворсина, Ю.В. Саенко // *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017. № 2. С. 135-145. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6228.
55. Рентгеноморфологические параллели остеорегенеративного процесса при использовании препарата на основе этидронатов ионов лантаноидов / И.Ф. Ахтямов, Е.А. Житлова, Д.Э. Цыплаков, С.В. Бойчук, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова // *Политравма.* 2017. № 4. С. 16-22.
56. Рукк Н.С., Апрышко Г.Н., Скрыбина А.Ю. Перспективность создания противоопухолевых лекарств на основе координационных соединений элементов ПИВ – группы // *Российский биотерапевтический журнал.* 2014. Т. 13, № 2. С. 47-50.
57. Качесова Е.С., Шевченко Е.А., Успенская О.А. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита // *Современные технологии в медицине.* 2017. Т. 9, № 4. С. 209-216. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.26
58. Комплексный подход к изучению препарата, содержащего этидронаты ионов лантаноидов и кальция, in vitro и in vivo / С.В. Бойчук, Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова, Д.Э. Цыплаков, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Девятков, Б.Р. Рамазанов, Р.Х. Закиров // *Гений ортопедии.* 2019. Т. 25, № 4. С. 561-568. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-561-56.
59. Влияние компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция на плотность костной ткани при переломе бедренной кости у животных / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова, Хао Чжи Хань, Р.И. Садыков // *Травматология и ортопедия России.* 2020. Т. 26, № 1. С. 138-146. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-138-146.
60. Comparative Morphometric Analysis of Healing Bone Fractures under the Influence of the Preparation Based on Etidronate Without Lanthanoid Ions and in Conjunction with Them / D.E. Tsyplakov, F.V. Shakirova, I.F. Akhtyamov, D.A. Korobeynikova, R.I. Sadykov // *BioNanoScience.* 2020. Vol. 10, No 4. P. 1143-1151. DOI: 10.1007/s12668-020-00769-3.
61. Изменения показателей крови у животных при введении в зону перелома бедренной кости компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция в эксперименте / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова, Х.Ч. Хань, Е.И. Сидорук // *Гений ортопедии.* 2020. Т. 26, № 2. С. 228-233. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-228-233.

Статья поступила в редакцию 28.12.2020; одобрена после рецензирования 24.02.2021; принята к публикации 23.12.2021.

The article was submitted 28.12.2020; approved after reviewing 24.02.2021; accepted for publication 23.12.2021.

#### Информация об авторах:

1. Рустем Ильгизович Садыков – rustiksadykov@mail.ru;
2. Илдар Фуатович Ахтямов – доктор медицинских наук, профессор, yalta60@mail.ru

#### Information about the authors:

1. Rustem I. Sadykov – M.D., rustiksadykov@mail.ru;
2. Ildar F. Akhtyamov – Doctor of Medical Sciences, Professor, yalta60@mail.ru