

ОСТЕОПОРОЗ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2026-185-195

УДК: 616.71-007.234

Браилова Н. В. ¹, Дудинская Е. Н. ¹, Морозова М. А. ², Сопетик Т. В. ²,
Доготарь О. А. ²

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, Дудинская Екатерина Наильевна.
E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Резюме

Остеопороз у долгожителей (>90 лет) является ключевым фактором инвалидизации и смертности из-за высокого риска переломов, особенно шейки бедра. В патогенезе ведущую роль играет не столько снижение минеральной плотности кости, сколько ухудшение ее микроархитектуры, саркопения, хроническое воспаление и высокая частота падений. Диагностика стандартными методами часто затруднена, а лечение требует комплексного гериатрического подхода. Современные препараты (бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид) эффективны, однако их применение требует строгой индивидуализации с учетом коморбидности, функции почек и ожидаемой продолжительности жизни. Пероральные бисфосфонаты, в частности ибандроновая кислота с возможностью приема 1 раз в месяц, демонстрируют благоприятный профиль безопасности и эффективности даже у самых возрастных пациентов. Ключевое значение приобретают профилактика падений и коррекция нутритивного статуса.

Ключевые слова: остеопороз; долгожители; бисфосфонаты; ибандроновая кислота; саркопения; переломы.

Для цитирования: Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Морозова М. А., Сопетик Т. В., Доготарь О. А. Остеопороз у долгожителей: фокус на безопасность и качество жизни. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2026 ; 2 (26) : 185–195. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2026-185-195

Поступила: 20.03.2026. Принята к печати: 23.03.2026. Дата онлайн-публикации: 30.04.2026.

OSTEOPOROSIS IN THE LONG-LIVED: FOCUS ON SAFETY AND QUALITY OF LIFE

Brailova N. V. ¹, Dudinskaya E. N. ¹, Morozova M. A. ², Sopetik T. V. ², Dogotar O. A. ²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Gerontology Clinical Research Center RNRMU, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

* Corresponding author: Dudinskaya Ekaterina Nailievna. E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Abstract

Osteoporosis in the elderly (>90 years) is a key factor in disability and mortality due to the high risk of fractures, particularly at the hip. The leading role in the pathogenesis is played not so much by decreased bone mineral density but by deterioration of bone microarchitecture, sarcopenia, chronic inflammation, and a high rate of falls. Diagnosis with standard methods is often difficult, and treatment requires a comprehensive geriatric approach. Modern medications (bisphosphonates, denosumab, and teriparatide) are effective; however, their use requires strict individualization, taking into account comorbidities, renal function, and life expectancy. Oral bisphosphonates, particularly ibandronic acid, with once-monthly dosing, demonstrate a favorable safety and efficacy profile even in the very elderly. Fall prevention and nutritional management are key.

Keywords: osteoporosis; centenarians; bisphosphonates; ibandronic acid; sarcopenia; fractures.

For citation: Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Morozova M. A., Sopetnik T. V., Dogotar O. A. Osteoporosis in the long-lived: focus on safety and quality of life. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2026 ; 2 (26) : 185-195. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2026-185-195

Received: 20.03.2026. Accepted: 23.03.2026. Published online: 30.04.2026.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни в мире и связанный с ним рост доли долгожителей (старше 90 лет, включая 100-летних) приводит к росту клинической значимости остеопороза как ключевого фактора инвалидизации и смертности через переломы, прежде всего проксимального отдела бедренной кости и позвонков. Лица, достигающие возраста 90 и более лет, представляют собой гетерогенную группу по развитию и прогрессированию остеопороза. Часть пациентов демонстрируют выраженную потерю минеральной плотности кости (МПК), но сравнительно меньшую частоту переломов, что указывает на роль качества кости, нейромышечной функции и падений, а не только плотности костной ткани.

Традиционный подход, основанный на потере МПК, в группе долгожителей часто не оправдан, т. к. на первый план выходят структурно-материальные свойства кости (микроархитектура, прочность матрикса), которые не улавливаются стандартной денситометрией, но определяют способность скелета сопротивляться нагрузкам при падениях.

Важно рассматривать остеопороз у долгожителей не изолированно, а как неотъемлемый компонент гериатрического синдрома старческой астении, при котором потеря костной массы неразрывно связана с саркопенией, нейродегенерацией и хроническим воспалением. Ведение пациентов — долгожителей с остеопорозом сопровождается различными трудностями: высокая эффективность современных антирезорбтивных и анаболических препаратов сопряжена с риском ятрогении, полипрагмазии и организационными трудностями непрерывности терапии, что делает актуальным поиск персонализированных гериатрических алгоритмов [1, 2, 3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Заболеваемость остеопорозом среди долгожителей чрезвычайно высока. Частота переломов шейки бедра у лиц, достигших 100-летнего возраста, составляет примерно 23 случая на 1000 человеко-лет [4]. По прогнозам, общее количество переломов, связанных с хрупкостью костей, в европейских странах увеличится с 2,7 млн в 2017 г. до 3,3 млн в 2030 г., т. е. на 23 %. Самым значимым исходом остеопороза

остаются переломы бедра, ассоциированные с высокой летальностью, утратой самостоятельности и потребностью в уходе. Переломы шейки бедра являются основной причиной госпитализации долгожителей, и количество госпитализаций по поводу переломов проксимального отдела бедренной кости в этой возрастной группе со временем увеличится [5].

Систематический обзор исходов переломов бедра у 100-летних показал крайне неблагоприятные результаты, включая высокую годовичную летальность [6], и подчеркнул важность исходного функционального статуса (предтравматической мобильности) как детерминанты прогноза [7]. Внутрибольничная смертность после перелома шейки бедра у долгожителей составляет около 10 %, а 30-дневная смертность приближается к 21 % [8]. Наибольшая частота встречаемости переломов бедра и высокая годовичная летальность отмечалась у женщин в возрасте 90–94 лет [9]. Доля женщин, падавших в течение года, прогрессивно увеличивается с возрастом: с 24,6 % в 50–54 года до 45,5 % в 90–94 года. При этом относительный риск перелома бедра, ассоциированный с падением, парадоксально снижается (с 54,8 % до 8,3 % соответственно).

Сравнительные исследования 100-летних и более молодых пациентов после перелома бедра показывают, что экстремальный возраст сам по себе усиливает риск осложнений и смертности, однако модифицируемые факторы — делирий, нутритивный дефицит, иммобилизация — остаются критическими целями вмешательства [7, 10].

В литературе встречаются разные возрастные срезы: ≥80–85 лет (самые старые; oldest old), 90–99 лет (долгожители), ≥100 лет (супердолгожители). Такое терминологическое расхождение осложняет сопоставление исследований: данные по пациентам старше 80 лет не всегда экстраполируются на долгожителей из-за нелинейного роста хрупкости, когнитивных нарушений и падений после 90 лет [1].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОПОРОЗА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Ремоделирование кости и клеточное старение

Ремоделирование включает в себя удаление минерализованной кости остеокластами

и последующее формирование костного матрикса остеобластами, который впоследствии минерализуется [11]. С возрастом происходят существенные изменения в архитектуре костной ткани, включая уменьшение толщины и количества трабекул, потерю кортикальной кости и пористость, а также увеличение жировой ткани в костном мозге. Эти изменения отражают дисбаланс в ремоделировании костной ткани, способствующий потере костной массы, вызванной преимущественно повышенной активностью остеокластов, а также недостаточным костеобразованием. Клеточное старение и апоптоз остеобластов и остеоцитов в значительной степени обуславливают фенотип старения костной ткани.

Все больше данных свидетельствует о том, что клеточное старение костной ткани может быть вызвано активными формами кислорода, повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), дисфункцией теломер и изменениями гетерохроматина в зависимости от типа клетки. Микрорибонуклеиновая кислота модулирует критические точки переключения, такие как переходы между остеогенезом и адипогенезом, а также аспекты программы старения. Секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), вероятно, опосредует локальные и даже отдаленные вредные эффекты стареющих клеток, особенно миелоидных и остеоцитов. Показано, что элиминация сенесцентных клеток (особенно остеоцитов) у старых мышей с помощью генетических методов или сенолитических препаратов (дазатиниб и кверцетин) предотвращает потерю костной массы, улучшает микроархитектуру и сохраняет костеобразование. Это указывает на ключевую роль стареющих клеток в патогенезе возрастного остеопороза.

Старение костной ткани характеризуется дисбалансом между резорбцией и формированием кости, снижением остеобластогенеза, нарушением функции остеоцитов, накоплением микроповреждений и изменением коллагенового матрикса. С возрастом ухудшается не только МПК, но и материальные свойства кости (коллагеновые сшивки, минерализация), важные для прочности костной ткани [12].

Для долгожителей также значимы следующие факторы: снижение скорости обмена во всех тканях и часто более низкие маркеры костного обмена, высокий вклад падений и нейромышечных нарушений, коморбидность (хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность, деменция) [1].

Остеопороз как часть гериатрического «кластера»

В группе долгожителей остеопороз редко изолирован. Он часто сочетается с саркопенией

и хрупкостью, формируя синдром остеосаркопении, который увеличивает риск падений и переломов больше, чем каждое состояние отдельно. Современные обзоры и данные когортных исследований поддерживают концепцию остеосаркопении как клинически значимого предиктора неблагоприятных исходов, включая смертность [13].

Даже при одинаковой МПК у пожилых лиц разного возраста риск перелома у долгожителей выше в связи с наличием у них различных факторов риска падений: снижения скорости реакции и баланса, нарушения зрения, слуха и вестибулярного аппарата, полифармакотерапии (седативные, гипотензивные препараты), когнитивных нарушений, саркопении.

Среди факторов риска падений одними из наиболее распространенных являются факторы, связанные с патологией опорно-двигательного аппарата: хроническая боль, физическая неактивность, нарушения равновесия и походки, использование вспомогательных средств передвижения, ортопедическая патология и дефицит витамина Д. Распространенность саркопении сопоставима с динапенией, которая также обуславливает более высокий риск остеопоротических переломов [14].

Основным показателем, определяющим тяжесть падений, является состояние костно-мышечной системы. Остеопороз и саркопения тесно связаны, и одной из причин их развития является возрастной дефицит половых гормонов. Так, у женщин в постменопаузе основной причиной обоих состояний является дефицит эстрогена. Он выступает общим патогенетическим звеном, одновременно запуская потерю костной и мышечной ткани, что и объясняет высокую распространенность остеосаркопении в старческом возрасте [15]. Концепция остеосаркопении подчеркивает единство костно-мышечного континуума.

Остеопороз у стареющих мужчин, в отличие от женщин, чаще остается недиагностированным и нелеченым. Дефицит мужских половых гормонов связан с уровнем МПК, потерей костной массы и повышенным риском переломов. Однако, в отличие от постменопаузального остеопороза, вклад относительно небольшого снижения концентрации половых гормонов в крови стареющих мужчин в развитие остеопороза и связанных с ним переломов незначителен. Поэтому использовать заместительную терапию тестостероном как единственный метод лечения остеопороза у пожилых мужчин не рекомендуется [16].

Остеопороз относится к группе распространенных возраст-ассоциированных социально значимых заболеваний, куда также входят

гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и деменция [17].

Остеоиммунология и иммунное старение

Активно изучается связь иммунного старения и хронического вялотекущего воспаления с потерей костной ткани. Современные обзоры описывают механизмы, через которые возрастные изменения иммунных клеток и цитокинов через ось RANK/RANKL усиливают остеокластогенез и подавляют костеобразование [18]. Отдельные работы также подчеркивают роль окислительного стресса и воспаления как системных драйверов возрастного остеопороза [19].

Микробиота и ось «кишечник — кость»

Хотя значительная часть доказательств пока экспериментальна, исследования связывают изменения микробиоты и метаболические сигналы с ремоделированием кости. В ряде исследований показано влияние внешних факторов (например, температурной среды) на кость через микробиоту в моделях, что поддерживает более широкую концепцию системной регуляции костной ткани [20]. Значительное подтверждение эта концепция получила в недавнем крупномасштабном исследовании, оценивавшем две независимые когорты (Framingham Heart Study (n = 1227, 32–89 лет) и Osteoporosis in Men Study (n = 836, 78–98 лет)), которое выявило прямые ассоциации между составом кишечной микробиоты и количественными параметрами костной ткани, измеренными с помощью высокоразрешающей периферической количественной компьютерной томографии (HR-pQCT) [21]. Метаанализ этих данных показал, что более высокая относительная концентрация бактерий родов *Akkermansia* и *DTU089* достоверно связана с более низкой МПК в лучевой кости и кортикальном слое большеберцовой кости соответственно. А увеличение обильности представителей родов *Lachnospiraceae* (группа NK4A136) и *Faecalibacterium*, напротив, ассоциировалось с более высокой кортикальной МПК в большеберцовой кости [20]. Примечательно, что ассоциация для рода *DTU089* была независимо воспроизведена в обеих когортах. Кроме того, анализ метаболических путей воздействия микрофлоры выявил 8 путей, включая путь биосинтеза гистидина, пуринов и пиримидинов, связанных с параметрами кортикальной кости, что указывает на потенциальные молекулярные механизмы, определяющие влияние микробиоты на костный метаболизм [21].

«Парадокс долгожителей»

Низкая МПК не всегда означает наличие переломов. По данным исследований, у части долгожителей наблюдается несоответствие: очень низкая МПК при относительно небольшой частоте переломов. Возможным объяснением данного состояния может быть то, что качество кости (содержание коллагена, минерализация, микроархитектура) важнее значения МПК. Также, возможно, у долгожителей преобладает более низкая активность и, следовательно, меньшая подверженность травматическим ситуациям, хотя нарастает саркопения, а значит, и частота падений. Играет роль и селективная выживаемость: до возраста старше 90 лет чаще доживают люди с более благоприятными биологическими профилями, включая костно-метаболические. Однако доказательная база по «истинным» долгожителям (90–100+) ограничена малыми выборками, поэтому необходима осторожность в интерпретации результатов денситометрии и комплексной оценки риска [22].

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА И ОЦЕНКА РИСКА ПЕРЕЛОМОВ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия остается стандартом измерения МПК, но у долгожителей ее точность и клиническая интерпретация часто ограничены различными факторами, такими как дегенеративные изменения позвоночника (ложное завышение МПК), трудности позиционирования, высокая распространенность компрессионных деформаций позвонков, несоответствие между МПК и риском падений. В результате ключевой задачей становится не только диагностировать остеопороз, но и оценить ближайший риск переломов, падений и функциональный статус [22].

Для оценки риска переломов в общей популяции применяется шкала FRAX для оценки 10-летнего риска переломов. Данные показывают, что FRAX может работать хуже у хрупких пациентов, однако добавление данных МПК частично улучшает прогноз. Это особенно важно у долгожителей, где хрупкость распространена [23]. FRAX занижает ценность предшествующего перелома в течение последних 2 лет. Самый высокий риск — переломы позвонков, но FRAX в основном валидирован для внепозвоночных переломов [24]. В случае долгожителей также поднимается вопрос целесообразности и дизайна скрининга и выбора инструментов, валидированных именно для долгожителей [22]. Варианты, предложенные Целевой группой FRAX-Falls [25]: добавить количество падений

за предыдущий год в качестве отдельного фактора риска; информировать пользователей о текущих ограничениях (отсутствие истории падений); включить в шкалу саркопению, хрупкость и функциональный статус; добавить рекомендации о важности профилактики падений. В качестве альтернативы может быть разработан новый, более сложный алгоритм, интегрирующий не только множественные факторы риска, такие как переменные FRAX, но и расширенные параметры визуализации, показатели физической работоспособности и генетические данные [26].

Так как прочность кости определяется не только МПК, растет интерес к методам и показателям, оценивающим микроархитектуру. Одним из таких показателей является Trabecular Bone Score (TBS) — показатель, получаемый из изображений денситометрии, предложенный как косвенный индикатор трабекулярной микроархитектуры. Ряд исследований показали связь TBS с риском переломов позвонков и дополнительную ценность показателя к МПК [27]. Также возможно применение высокоразрешающей периферической компьютерной томографии, определяющей объемную плотность и 3D-микроструктуру и позволяющей на ее основе разрабатывать модели индивидуальной оценки риска переломов и новые прогностические инструменты [28].

Перспективным направлением, расширяющим понятие «качество кости», является также оценка состояния паравертебральной мускулатуры. Остеопороз тесно связан с жировой инфильтрацией подвздошно-поясничной мышцы. Это имеет двойное значение: жировая инфильтрация может служить дополнительным маркером остеопороза, а ее наличие указывает на необходимость включения в стратегию лечения остеопороза мероприятий, направленных на повышение качества и силы именно этой мышечной группы, т. к. ее слабость напрямую повышает риск компрессионных переломов позвонков. Оценка состояния подвздошно-поясничной мышцы с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии может дать ценную прогностическую информацию о здоровье костей и риске переломов у долгожителей [29].

Учитывая неразрывную связь саркопении и остеопороза, данные исследований по высокой распространенности остеосаркопении у пациентов с переломами бедра, особенно среди мужчин, можно сделать вывод о необходимости рутинной оценки саркопении в дополнение к денситометрии для более эффективного лечения последствий переломов и предотвращения повторных событий [30].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Ключевые отличия терапии остеопороза у долгожителей заключаются в том, что она ориентирована на снижение риска переломов и сохранение автономности, а не только на рост МПК; учитываются ожидаемая продолжительность жизни, приверженность лечению, риск нежелательных явлений, функция почек, когнитивный статус; критически важен выбор режима, минимизирующего ошибки приема (например, в случаях наличия дисфагии, когда прием пероральных бисфосфонатов иногда не приемлем) [1].

Медикаментозное лечение остеопороза

Данные клинических исследований подтверждают эффективность антиостеопоротической терапии в старших возрастных группах [1]. Анализ эффективности текущего лечения у женщин старше 80 лет, оценивший исходы по МПК и переломам, является важным аргументом в пользу активного лечения при высоком риске [31].

Особую значимость приобретает комплексная оценка соотношения пользы и риска, поскольку высокая распространенность мультиморбидности, полипрагмазии и связанных с лечением нежелательных явлений у наиболее возрастных пациентов требует тщательного взвешивания потенциальных преимуществ терапии (снижение риска переломов, уменьшение боли и улучшение функции при остеопорозе) и риска ятрогенного воздействия [32]. Кумулятивный эффект множественных факторов риска определяет высокую вероятность как развития первичных заболеваний, так и осложнений фармакотерапии, что обуславливает необходимость мультидисциплинарной оценки. Пациенты старших возрастных групп практически всегда исключаются из клинических испытаний, что делает имеющиеся доказательства еще более ограниченными, а данные об эффективности и безопасности — условными. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований — с участием долгожителей [32]. Лечение остеопороза у долгожителей должно быть персонализированным, безопасным, комплексным, с учетом доказанного дефицита или низкого поступления микроэлементов, наличия институционализации (нахождение в домах ухода).

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты эффективны и безопасны для долгожителей с остеопорозом. Исследования эффективности применения бисфосфонатов

у долгожителей показали, что препараты повышают МПК и снижают частоту переломов тазобедренного сустава и других локализаций, при этом эффект не уступает тому, что наблюдается у более молодых пациентов [2, 33]. Побочные эффекты у долгожителей схожи с побочными эффектами у людей более молодого возраста и включают реакции острой фазы от легкой до умеренной (например, лихорадка, миалгия, артралгия, головная боль, гриппоподобные симптомы), симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме препаратов, а также довольно редкие случаи остеонекроза челюсти и атипичных переломов бедренной кости, особенно при длительной терапии [34]. При непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтение может отдаваться внутривенному введению бисфосфонатов (например, золедроновой кислоты), но при этом необходимо контролировать функцию почек. Эффект от применения бисфосфонатов для профилактики переломов обычно проявляется через 12–20 месяцев, поэтому терапия бисфосфонатами наиболее подходит для долгожителей, ожидаемая продолжительность жизни которых превышает один год [33–35].

Среди пероральных бисфосфонатов особое место занимает ибандроновая кислота («Резовива» 150 мг) — благодаря гибкости режима дозирования и подтвержденной эффективности у пациентов старших возрастных групп. Результаты крупного исследования BONE (Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe) продемонстрировали, что пероральный прием ибандроната достоверно снижает риск новых вертебральных переломов: на 62 % при постоянном приеме и на 50 % при интермиттирующем режиме по сравнению с плацебо [36]. При этом анализ тяжести переломов показал снижение риска умеренных и тяжелых вертебральных переломов на 59 %, причем этот эффект сохранялся на протяжении всех трех лет исследования [37].

Ключевым преимуществом пероральной формы ибандроната 150 мг («Резовива» 150 мг) является возможность приема 1 раз в месяц, что подтверждено результатами исследования MOBILE (Monthly Oral Ibandronate In Ladies). Через 12 месяцев в группе, получавшей 150 мг ежемесячно, прирост МПК в поясничном отделе позвоночника составил 4,9 % (в группе ежедневного приема — 3,9 %), а в бедре прирост достиг 3,1 % против 2,2 % соответственно [38]. Важно отметить, что частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта была даже ниже в группе ежемесячного приема (3,3 %) по сравнению

с группой ежедневного приема (5,3 %), что подтверждает благоприятный профиль безопасности ежемесячного режима дозирования [39].

Особую значимость для гериатрической практики представляют данные субанализа по эффективности пероральной формы ибандроната 150 мг («Резовива» 150 мг) у пациентов старше 75 лет. Результаты постмаркетингового наблюдательного исследования с участием 1 025 пациентов продемонстрировали, что прирост МПК был сопоставим независимо от возраста (<75 или ≥75 лет), что подтверждает сохранение эффективности препарата даже у самых возрастных пациентов [40]. Анализ безопасности и переносимости пероральной формы ибандроната 150 мг также не выявил возрастных ограничений: частота нежелательных явлений, включая желудочно-кишечные, у пациентов старческого возраста была сопоставима с таковой у более молодых пациентов и в группе плацебо [39, 40].

Важным преимуществом ибандроната является его благоприятный профиль почечной безопасности. В отличие от золедроновой кислоты, случаи нефротоксичности при применении ибандроната встречаются крайне редко, хотя описаны отдельные клинические наблюдения, требующие мониторинга функции почек [41]. Анализ почечной безопасности в рандомизированных исследованиях не выявил долгосрочного ухудшения функции почек даже у очень пожилых пациентов с остеопорозом при соблюдении режима дозирования [42]. Трехлетний анализ, включавший 474 женщины пожилого и старческого возраста с остеопорозом, также показал, что терапия ибандронатом в эффективных дозах не влияет на прогрессирование кальцификации аорты, что свидетельствует об отсутствии кардиоваскулярного риска, ассоциированного с изменением сосудистой кальцификации [43].

Сравнительное исследование сенильного остеопороза показало, что ибандронат и золедронат обладают сопоставимыми клинической эффективностью (общий терапевтический ответ 96,52 % против 93,00 %) и частотой побочных эффектов (3,48 % против 5,00 %), однако ибандронат демонстрирует лучшую фармакоэкономическую эффективность за счет меньшей продолжительности госпитализации и более низких затрат на лечение [44, 45].

Таким образом, накопленные данные подтверждают, что пероральная форма ибандроновой кислоты («Резовива» 150 мг) является эффективным, безопасным и экономически оправданным выбором для лечения остеопороза у лиц старческого возраста и долгожителей. С учетом доказанной эффективности

в снижении риска вертебральных переломов у пациентов старших возрастных групп, благоприятного профиля безопасности (включая почечную и сердечнососудистую безопасность) и возможности ежемесячного приема, применение пероральной формы ибандроновой кислоты может рассматриваться как оптимальная стратегия лечения остеопороза у долгожителей, позволяющая сочетать высокую противопереломную эффективность с простотой соблюдения режима терапии и минимальным риском системных осложнений.

Деносумаб

Деносумаб эффективен, но прекращение терапии связано с синдромом отмены: повышением костной резорбции, снижением МПК и риском множественных позвонковых переломов при прерывании терапии. Это имеет особую значимость у долгожителей, у которых прерывание лечения по разным причинам (госпитализация, переезд, утрата наблюдения) встречается часто. Современные обзоры детально обсуждают стратегии терапии и клинические последствия ее отмены [22]. Доказан положительный эффект назначения терапии бисфосфонатами после отмены деносумаба у лиц старческого возраста [39]. При отсутствии назначения сильнодействующих бисфосфонатов после прекращения приема деносумаба нарастание частоты множественных переломов позвонков (синдром отмены) является распространенным или частым явлением [40].

Терипаратид

Клинические исследования показывают, что реакция на терапию терипаратидом, в том числе увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, а также снижение частоты переломов, практически не зависит от возраста. У долгожителей наблюдаются те же положительные изменения, что и у более молодых пожилых пациентов. Корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется [46].

У долгожителей терипаратид также улучшает функциональное восстановление после остеопоротических переломов, таких как переломы проксимального отдела бедренной кости, за счет увеличения МПК и снижения частоты новых переломов [47]. Однако исследований по применению анаболических препаратов у долгожителей, особенно с очень высоким риском переломов позвонков, недостаточно [48]. Побочные эффекты при лечении терипаратидом у долгожителей встречаются не чаще, чем у людей более молодого возраста, хотя вероятность отмены препарата из-за побочных

эффектов может быть выше, чем при приеме бисфосфонатов.

Кальций и витамин Д

Прием кальция и витамина Д особенно важен для долгожителей из-за высокой частоты дефицита питания, малой инсоляции, мальабсорбции, а также институционализации (дома ухода). Исследования португальских долгожителей подтверждают, что даже среди лиц в возрасте 100+ и 90+ лет распространены нарушения нутритивного статуса и состава тела, которые напрямую влияют на костный метаболизм и риск дефицита микронутриентов [49]. Новые метаанализы продолжают обсуждать влияние кальция на переломы, причем выводы зависят от популяции, исходного потребления, сочетания с витамином Д и дизайна исследований [50]. Предшествующие крупные метаанализы указывали на небольшой эффект комбинации кальция и витамина Д в снижении риска переломов при условии хорошей приверженности и у лиц с низким исходным потреблением кальция [51].

Есть данные, что определенные режимы (например, высокие интермиттирующие дозы у лиц без уточненного статуса витамина Д / кальция) могут не снижать риск переломов и потенциально даже повышать риск неблагоприятных исходов, включая переломы бедра у отдельных подгрупп [52]. Это особенно важно учитывать у пациентов-долгожителей с высокой распространенностью саркопении и остеосаркопении [18, 53, 21], при которых риск падений сам по себе крайне высок. Добавки должны быть направлены на коррекцию доказанного дефицита, а не на создание супрафизиологических пиковых концентраций.

Снижение мышечной массы и силы напрямую коррелирует с дефицитом витамина Д и повышает риск падений, что делает коррекцию статуса витамина Д важной не только для костной ткани, но и для поддержания мышечной функции [15, 19].

Крупные метаанализы для пожилых, живущих самостоятельно, показывали отсутствие значимого снижения переломов при рутинном назначении кальция и/или витамина Д [54], однако авторы обращают внимание на ограниченность данных для самых старших возрастных групп [52]. Современные обзоры подчеркивают неоднородность эффектов: добавки витамина Д пациентам без дефицита обычно не уменьшают риск падений или переломов, тогда как у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина Д и низким потреблением кальция (часто в домах-интернатах) отмечен положительный эффект от приема кальция

и витамина Д по снижению риска падений и переломов [55]. Согласно данным исследований, эффекты варьируются в зависимости от дозировок и исходного статуса витамина Д [56].

Таким образом, у долгожителей назначение кальция и витамина Д должно сопровождаться оценкой нутритивного статуса, уровня витамина в сыворотке, наличия саркопении и факта проживания в домах-интернатах.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные методы лечения остеопороза у долгожителей включают в себя меры по предотвращению падений, физические упражнения, оптимизацию питания, изменение образа жизни и вспомогательные меры.

Предотвращение падений имеет первостепенное значение, поскольку долгожители подвержены высокому риску падений с травмами и последующими переломами. Для снижения риска падений рекомендуется проводить комплексные мероприятия, такие как оценка безопасности дома, коррекция нарушений зрения и изменение окружающей обстановки. Доказано, что эти меры снижают частоту переломов шейки бедра и других отделов у пожилых людей [57, 58]. Программы упражнений, составленные с учетом состояния здоровья и физической формы человека, включающие тренировки на равновесие, силу, сопротивление, гибкость и выносливость, эффективны для улучшения мышечной силы, постуральной устойчивости и функциональной подвижности, а также снижают риск падений и улучшают способность выполнять повседневные задачи [57, 58]. Прогрессивные тренировки с сопротивлением в течение как минимум 8 месяцев могут улучшить МПК в шейке бедра и функциональные показатели [58].

Изменения в образе жизни включают отказ от курения, от чрезмерного употребления алкоголя, поддержание индекса массы тела выше 20, а также сокращение потребления кофеина и фосфатов [58]. Людям с высоким риском падений можно порекомендовать использовать протекторы для тазобедренного сустава, которые снижают риск перелома шейки бедра, поглощая энергию удара. Для улучшения подвижности, облегчения боли и коррекции нарушений осанки после перелома могут применяться вспомогательные меры, такие как физиотерапия, обезболивание и использование ортезов [59].

ПРОФИЛАКТИКА ПАДЕНИЙ

Стратегии сокращения переломов у долгожителей должны включать не только

антиостеопоротические препараты, но и программы уменьшения падений, коррекцию лекарственной терапии и лечение саркопении.

Рост частоты падений и снижение связанного с ними относительного риска перелома бедра уменьшает прогностическую ценность падений в отношении будущих переломов бедра у пожилых лиц и меняет стратегию, в которой первостепенное значение приобретает не столько предотвращение падений (хотя оно остается важным), сколько минимизация их последствий путем укрепления костно-мышечной системы и использования средств защиты (например, набедренных протекторов) [60].

Хроническое воспаление и изменения в иммунных клетках, характерные для этого возраста, могут влиять на костный метаболизм и потенциально — на потребность в нутритивной поддержке [17, 61, 62].

Клинические руководства все больше внимания уделяют пациентам более старших возрастных групп, подчеркивая, что именно у них переломы наиболее инвалидизирующие, а терапевтическая инертность наиболее вредна, несмотря на дефицит исследований в популяции долгожителей. Британское руководство NOGG 2024 г. предлагает подходы к оценке риска и лечению, применимые к пожилым группам при условии надлежащей клинической практики [63]. Современные обзоры также отмечают недостаточность исследований долгожителей и необходимость разработки практических рекомендаций, включая вопросы безопасности при отмене деносумаба [31].

Предыдущие рекомендации фокусировались преимущественно на фармакотерапии, однако не менее важная область — профилактика падений, заключающаяся в стратификации рисков, оценке походки и равновесия, коррекции медикаментозной терапии, физической активности, адаптации среды, использовании набедренных фиксаторов или цифровых устройств. Однако сохраняется разрыв между формальными рекомендациями и реальными потребностями в группе долгожителей.

Одним из способов преодоления этого разрыва становится трансляция научных знаний в повседневную практику, особенно в учреждениях длительного ухода. Профилактика переломов бедра в этой среде имеет колоссальные преимущества для здоровья, качества жизни и экономики. В этом контексте особого внимания заслуживает канадское исследование PREVENT — первый проект по распространению знаний в домах ухода, где перелом бедра выбран в качестве основного показателя эффективности. В случае успеха PREVENT может

создать прецедент для внедрения стандартизированного подхода к профилактике переломов по всей Канаде и за ее пределами, предложив практические алгоритмы для самой уязвимой категории пациентов [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз у долгожителей выходит за рамки простого понятия «возрастная потеря минеральной плотности кости». В этом возрасте на первый план выходят качество костной ткани, иммунно-воспалительные процессы, остеосаркопения и риск падений. Клинический риск переломов формируется из сочетания нарушений микроархитектуры кости, коморбидности и полипрагмазии, синдрома хрупкости с высоким риском падений, а также ограничений стандартных методов диагностики (денситометрия и FRAX), которые в условиях выраженной хрупкости теряют свою точность. Остеопороз у долгожителей — это совокупность эндокринных, нейромышечных и иммунных нарушений, где снижение МПК является лишь видимой частью «айсберга» хрупкости костной ткани.

Диагностика в данной возрастной группе требует комплексного подхода, а лечение, будучи потенциально эффективным, нуждается в строгой индивидуализации для гериатрической популяции. Особое значение приобретает контроль безопасности терапии и обеспечение непрерывности лечения, что критически важно при использовании деносумаба. Прием витамина Д и кальция также должен быть персонализирован с учетом степени дефицита и условий проживания пациента.

Особого внимания заслуживают препараты, обеспечивающие не только высокую эффективность, но и удобство применения, что важно для повышения комплаентности пожилого пациента. Применение ибандроновой кислоты в режиме 1 раз в месяц представляет собой перспективную стратегию, позволяющую сочетать доказанное снижение риска переломов с простотой схемы лечения и благоприятным профилем безопасности, что подтверждено исследованиями с участием пациентов старшей возрастной группы. Такой подход способствует не только сохранению костной массы, но и поддержанию качества жизни долгожителей. Применение пероральной формы ибандроновой кислоты («Резовива», 150 мг) является оптимальной стратегией, сочетающей высокую противопереломную эффективность с простотой соблюдения режима терапии, что особенно важно в гериатрической практике.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке безопасных режимов

терапии у коморбидных долгожителей, а также на изучении потенциала модуляции микробиоты и сенесцентных клеток и разработке методов исследования, объединяющих МПК, микроархитектуру кости, падения и саркопению в единые прогностические модели.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors, according to the ICMJE criteria, participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, and checking and approving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Браилова Н. В. / Brailova N. V. — 0000-0002-1216-0787
Дудинская Е. Н. / Dudinskaya E. N. — 0000-0001-7891-6850
Морозова М. А. / Morozova M. A. — 0009-0004-9105-6890
Сопетик Т. В. / Sopetik T.V. — 0009-0006-7055-6559
Доготарь О. А. / Dogotar O.A. — 0000-0002-2349-8740

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vandenbroucke A., Luyten F. P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging*. 2017 ; 12 : 1065–1077. DOI: 10.2147/CIA.S131023.
2. Ye C., Ebeling P., Kline G. Osteoporosis. *Lancet*. 2025 ; 406 (10514) : 2003–2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01385-6.
3. Kumar S., Wang M., Kim A. S., et al. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. *J Bone Miner Res*. 2025 ; 40 (9) : 1017–1034. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037.
4. Mazzola P., Rea F., Merlino L., et al. Hip Fracture Surgery and Survival in Centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 ; 71 (11) : 1514–1518. DOI: 10.1093/gerona/glw016.
5. Pineiro-Fernandez J. C., Rabunal-Rey R., Romey-Lema E., et al. Epidemiology and trends of hip fracture in centenarians: changes in clinical profile and in-hospital outcomes according to data from the Spanish national registry between 2004 and 2020. *Aging Clin Exp Res*. 2025 ; 37 (1) : 84. DOI: 10.1007/s40520-025-02994-w.
6. Abelleira Lastoria D. A., Benny C.K., Smith T., Hing C. B. Outcomes of hip fracture in centenarians: a systematic review

and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2023 ; 14(6) : 1223–1239. DOI: 10.1007/s41999-023-00866-y.

7. Jang B. W., Kim J. W., Nho J. H., et al Hip Fractures in Centenarians: Functional Outcomes, Mortality, and Risk Factors from a Multicenter Cohort Study. *Clin Orthop Surg.* 2023 ;15 (6) : 910–916. DOI: 10.4055/cios23223.

8. Bermejo Boixareu C., Ojeda-Thies C., Guijarro Valtueña A., et al. Clinical and demographic characteristics of centenarians versus other age groups over 75 years with hip fractures. *Clin Interv Aging.* 2023 ; 18 : 441–451. DOI: 10.2147/CIA.S386563.

9. Sjölander M., Alvinger L., Eggertsen R., et al. Reduced Risk of Recurrent Fragility Fractures After a Primary Care-Based Fracture Prevention Intervention: A 20-Year Non-Randomized Controlled Follow-Up Study in Women Aged 70–100. *Scand J Prim Health Care.* 2026 ; 44 (1) : 1–16. DOI: 10.1080/02813432.2025.2571929.

10. Barcelo M., Francia E., Romero C., et al. Hip fractures in the oldest old. Comparative study of centenarians and nonagenarians and mortality risk factors. *Injury.* 2018 ; 49 (12) : 2198–2202. DOI: 10.1016/j.injury.2018.09.043.

11. Serra-Vinardell J., Roca-Ayats N., De-Ugarte L., et al. Bone development and remodeling in metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2020 ; 43 (1) : 133–144. DOI: 10.1002/jimd.12097.

12. Boskey A. L., Donnelly E., Boskey E., et al. Examining the Relationships Between Bone Tissue Composition, Compositional Heterogeneity, and Fragility Fracture: A Matched Case-Controlled FTIR Study. *J Bone Miner Res.* 2016 ; 31 (5) : 1070–1081. DOI: 10.1002/jbmr.2759.

13. Blomqvist M., Nuotio M. S., Sääksjärvi K., et al. Osteosarcopenia as a risk factor for fractures and mortality – 19-year follow-up of a population-based sample. *Aging Clin Exp Res.* 2025 ; 37 (1) : 319. DOI: 10.1007/s40520-025-03229-8.

14. Compston J. E., McClung M. R., Leslie W. D. Osteoporosis. *Lancet.* 2019 ; 393 (10169) : 364–376. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.

15. Zhu M., Yea J. H., Li Z., et al. Pharmacologic or genetic targeting of peripheral nerves prevents peri-articular traumatic heterotopic ossification. *Bone Res.* 2024 ; 12 (1) : 54. DOI: 10.1038/s41413-024-00358-0.

16. David K., Narinx N., Antonio L., et al. Bone health in ageing men. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 ; 23 (6) : 1173–1208. DOI: 10.1007/s11154-022-09738-5.

17. Khosla S., Hofbauer L. C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 ; 5 (11) : 898–907. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.

18. Mi B, Xiong Y, Knoedler S, Alfertshofer M, Panayi AC, Wang H, Lin S, Li G, Liu G. Ageing-related bone and immunity changes: insights into the complex interplay between the skeleton and the immune system. *Bone Res.* 2024 ; 12 (1) : 42. DOI: 10.1038/s41413-024-00346-4.

19. Luo J., Wang X., Li Y., et al. Oxidative stress and inflammation: roles in osteoporosis. *Front Immunol.* 2025 16:1611932. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1611932.

20. Chevalier C., Kieser S., Colakoglu M., et al. Warmth Prevents Bone Loss Through the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2020 ; 32 (4) : 575–590.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.012.

21. Zhang Y. W., Li R. Y., Wu Y., et al. Gut microbiota and bone aging: Focusing on the gut-X axis modes. *J Orthop Translat.* 2026 ; 57 : 101064. DOI: 10.1016/j.jot.2026.101064.

22. Mosher H. A., Patel S. M., Berry S. D., et al. Screening for Osteoporosis in Nonagenarians: A Scoping Review. *J Am Geriatr Soc.* 2025 ; 73 (2) : 512–521. DOI: 10.1111/jgs.19621.

23. Chattaris T., Yang L., Johansson H., et al. Performance of FRAX in older adults with frailty: the Framingham Heart Study. *Osteoporos Int.* 2024 ; 35 (2) : 265–275. DOI: 10.1007/s00198-023-06950-0.

24. Ensrud K. E., Lui L. Y., Taylor B. C., et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med.* 2009 ; 169 (22) : 2087–2094. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.404.

25. Masud T., Binkley N., Boonen S., Hannan M. T. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011 ; 14 (3) : 194–204. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.05.010.

26. Harvey N. C., Odén A., McCloskey E. V., et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015 ; 78 : 216–224. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.016.

27. Cooper C. Osteoporosis: disease severity and consequent fracture management. *Osteoporos Int.* 2010 ; 21 Suppl 2: S425–S429. DOI: 10.1007/s00198-010-1251-0.

28. Prince R, Khoo B, Brown K, Lewis J. Differences in Femoral Neck and Trochanteric Structure in Elderly Women Prior to Hip Fracture: Role in Hip Fracture Prediction. *J Bone Miner Res.* 2023 ; 38 (6) : 869–875. DOI: 10.1002/jbmr.4789.

29. Gazzotti S., Aparisi Gómez M. P., Schileo E., et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography: research or clinical practice? *Br J Radiol.* 2023 ; 96 (1150) : 20221016. DOI: 10.1259/bjr.20221016.

30. Szulc P., Boutroy S., Vilayphiou N., et al. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2011 ; 26 (6) : 1358–1367. DOI: 10.1002/jbmr.319.

31. Ström O., Lauppe R., Ljunggren Ö., et al. Real-world effectiveness of osteoporosis treatment in the oldest old. *Osteoporos Int.* 2020 ; 31 (8) : 1525–1533. DOI: 10.1007/s00198-020-05380-6.

32. Park S. Y., Lee J., Lee Y., et al. Bisphosphonate Use and Reduced All-Cause Mortality in Korean Women Older than 50 Years: A Nationwide Sample Cohort Study. *J Bone Metab.* 2025 ; 32 (4) : 323–330. DOI: 10.11005/jbm.25.933.

33. Fuggle N., Laslop A., Rizzoli R., et al. Treatment of Osteoporosis and Osteoarthritis in the Oldest Old. *Drugs.* 2025 ; 85 (3) : 343–360. DOI: 10.1007/s40265-024-02138-w.

34. Morin S. N., Leslie W. D., Schousboe J. T. Osteoporosis: A Review. *JAMA.* 2025 ; 334 (10) : 894–907. DOI: 10.1001/jama.2025.6003.

35. Deardorff W. J., Cenzer I., Nguyen B., Lee S. J. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022 ; 182 (1) : 33–41. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6745.

36. Delmas P. D., Recker R. R., Chesnut C. H. 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004 ; 15 (10) : 792–798. DOI: 10.1007/s00198-004-1602-9.

37. Felsenberg D., Miller P., Armbricht G., et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2005 ; 37 (5) : 651–654. DOI: 10.1016/j.bone.2005.05.004.

38. Miller P. D., McClung M. R., Macovei L., et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005 ; 20 (8) : 1315–1322. DOI: 10.1359/JBMR.050313.

39. Ettinger M. P., Felsenberg D., Harris S. T., et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. *J Rheumatol.* 2005 ; 32 (10) : 1968–1974.

40. Takeuchi Y., Hashimoto J., Kakihata H., et al. Effectiveness of monthly intravenous ibandronate injections in a real-world setting: Subgroup analysis of a postmarketing observational study. *Osteoporos Sarcopenia*. 2019 ; 5 (1) : 11–18. DOI: 10.1016/j.afos.2019.02.002.
41. Miller P. D., Jamal S. A., Evenepoel P., et al. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res*. 2013 ; 28 (10) : 2049–2059. DOI: 10.1002/jbmr.2058.
42. Chung Y. R., Lee H. S., Lee D. Y., et al. Podocyte Disease Following Treatment with Intravenous Ibandronate in an Older Patient. *Ann Geriatr Med Res*. 2024 ; 28 (2) : 228–230. DOI: 10.4235/agmr.23.0195.
43. Tankó L. B., Qin G., Alexandersen P., et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2005 ; 16 (2) : 184–190. DOI: 10.1007/s00198-004-1662-x.
44. Liang S., Hu S., Guo H., et al. Ibandronate sodium and zoledronate sodium in the treatment of senile osteoporosis: efficacy, impact on quality of life and cost-effectiveness analysis. *Am J Transl Res*. 2021 ; 13 (3) : 1764–1771.
45. Kim M., Jeon N., Suh H. S. Effects of bisphosphonates after denosumab discontinuation and treatment effect heterogeneity using causal machine learning. *Sci Rep*. 2025 ; 15 (1) : 44533. DOI: 10.1038/s41598-025-28172-6.
46. Cosman F., Nieves J. W., Dempster D. W. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017 ; 32 (2) : 198–202. DOI: 10.1002/jbmr.3051.
47. Niimi R., Kono T., Nishihara A., et al. Usefulness of daily teriparatide treatment in elderly patients over 80 years of age. *Osteoporos Int*. 2016 ; 27 (5) : 1869–1874. DOI: 10.1007/s00198-015-3479-1.
48. Sheng O. C., Wu W. T., Peng C. H., et al. Therapeutic advantage of teriparatide in very elderly patients with proximal femoral fractures: a functional and BMD analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 ; 25 (1) : 288. DOI: 10.1186/s12891-024-07373-6.
49. Panait C., D'Amelio P. Advancing care: optimizing osteoporosis treatment in the older and oldest old population. *Aging Clin Exp Res*. 2025 ; 37 (1) : 123. DOI: 10.1007/s40520-025-02973-1.
50. Reid I. R., Bolland M. J. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients*. 2020 ; 12 (4) : 1011. DOI: 10.3390/nu12041011.
51. Li J. Effects of calcium supplementation on the risk of fracture in older adults. *Acta Orthop Bras*. 2025 ; 33 (6) : e284103. DOI: 10.1590/1413-785220253306e284103.
52. Weaver C. M., Alexander D. D., Boushey C. J., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 ; 27 (1) : 367–376. DOI: 10.1007/s00198-015-3386-5.
53. de Souza M. M., Moraes Dantas R. L., Leão Durães V., et al. Vitamin D Supplementation and the Incidence of Fractures in the Elderly Healthy Population: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2024 ; 39 (14) : 2829–2836. DOI: 10.1007/s11606-024-08933-1.
54. Yi Y. T., Zhao H. F., Wang W. Z., Li X. Osteosarcopenia: epidemiology, molecular mechanisms, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 ; 16 : 1577758. DOI: 10.3389/fendo.2025.1577758.
55. Zhao J. G., Zeng X. T., Wang J., Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 ; 318 (24) : 2466–2482. DOI: 10.1001/jama.2017.19344.
56. Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D on risk of falls and fractures — The contribution of recent mega-trials. *Metabol Open*. 2024 ; 23 : 100300. DOI: 10.1016/j.metop.2024.100300.
57. Chakhtoura M., Bacha D. S., Gharios C., et al. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 ; 107 (3) : 882–898. DOI: 10.1210/clinem/dgab742.
58. Roux C., Briot K. The crisis of inadequate treatment in osteoporosis. *Lancet Rheumatol*. 2020 ; 2 (2) : e110–e119. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30136-5.
59. O'Connell M. B. Prevention and treatment of osteoporosis in the elderly. *Pharmacotherapy*. 1999 ; 19 (1 Pt 2) : 7S–20S. DOI: 10.1592/phco.19.2.7s.30910.
60. Lips P., Ooms M. E. Non-pharmacological interventions. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000 ; 14 (2) : 265–277. DOI: 10.1053/beem.2000.0073.
61. Bouillon R., LeBoff M. S., Neale R. E. Health Effects of Vitamin D Supplementation: Lessons Learned From Randomized Controlled Trials and Mendelian Randomization Studies. *J Bone Miner Res*. 2023 ; 38 (10) : 1391–1403. DOI: 10.1002/jbmr.4888.
62. Cheng X., Chen Y., Zhou X., et al. Immunoporosis: The hidden link between aging immune cells and bone fragility. *J Orthop Translat*. 2025 ; 53 : 325–335. DOI: 10.1016/j.jot.2025.06.015.
63. Gregson C. L., Armstrong D. J., Bowden J., et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 ; 17 (1) : 58. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5.
64. Papaioannou A., Feldman S., Katz P., et al. Study protocol for a pragmatic, cluster, randomized controlled trial of a multifaceted fracture prevention model for long-term care: the PREVENT trial. *Trials*. 2026 ; 27 (1) : 111. DOI: 10.1186/s13063-025-09398-1.