

## Клинические рекомендации

### Метастатическое поражение костей при злокачественных новообразованиях

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

**C79.5**  
**M84.4, M90.7, M87.1**  
**G95.2, E83.5**

Взрослые

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»**
- **Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»**

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1.Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6	
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2.Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез .....	8
2.2 Физикальное обследование .....	8
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	9
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	9
2.5 Иные диагностические исследования.....	12
3.Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	12
3.1 Лекарственное лечение:	
3.1.1. Бисфосфонаты.....	13
3.1.2. Деносумаб.....	14
3.1.3. Особые состояния. ....	15
3.1.3.1. Остеонекроз челюсти.....	15
3.1.3.2. Гиперкальциемия .....	16

3.2. Хирургическое лечение. ....	19
3.3. Лучевая терапия .....	20
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	23
6. Организация оказания медицинской помощи .....	23
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	24
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	24
Список литературы.....	24
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	30
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	32
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	36
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	37
Приложение В. Информация для пациента .....	38
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	39

## Список сокращений

ЗНО – злокачественное новообразование

ОМА – остеомодифицирующие агенты

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

РМЖ – рак молочной железы

РПЖ – рак предстательной железы

РФП – радиофармпрепарат

РНТ – радионуклидная терапия

SBRT – стереотаксическая лучевая терапия (Stereotactic body radiation therapy)

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа  $\beta$  (receptor activator nuclear factor)

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

КО - костные осложнения

ОНЧ – остеонекроз челюсти

RECIST – критерии рентгенологической оценки эффективности противоопухолевого лечения при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors )

PERCIST - метод оценки эффективности лечения путем анализа метаболических изменений опухолевой ткани (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors)

#### **Термины и определения**

- **Метастазы в костях** – отдаленные очаги злокачественной опухоли в костной ткани различной локализации.
- **Скелетные (костные) осложнения** – состояния, обусловленные прогрессированием метастатического процесса в костях: патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия.
- **Патологический перелом** - перелом, произошедший под воздействием незначительной травмирующей силы или физиологических нагрузок на кость, измененную на фоне болезни (перелом кости в зоне патологической перестройки кости - например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, остеопороза).
- **Скелетные события** – проведение ЛТ или хирургического пособия, необходимость которых обусловлена прогрессированием метастатического процесса в костях.
- **Гиперкальциемия** – состояние, характеризующееся выраженным повышением концентрации кальция в сыворотке крови, приводящее к электролитным нарушениям, гиперкальциурии, нарушению функции почек.

- **Бисфосфонаты** – группа препаратов, по химической структуре сходных с пирофосфатом костной ткани, основным механизмом действия которых является влияние на апоптоз остеокластов.
- **Остеомодифицирующие агенты** – группа препаратов, основным механизмом действия которых является подавление костной резорбции, используются в онкологии у пациентов для профилактики и лечения костных осложнений.
- **Антирезорбтивная терапия** – лекарственная терапия, направленная на изменение костного метаболизма и снижение процессов потери костной ткани

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Метастазирование** в кости осуществляется гематогенным путем: при попадании в костную ткань опухолевых клеток происходит их колонизация при участии факторов костной микросреды с образованием опухолевых очагов.

### 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Процесс **метастазирования** опухоли чрезвычайно сложен и изучен лишь частично.

В образовании метастатического очага в костной ткани участвуют как диссеминированные опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Продуцируемые опухолевыми клетками цитокины и факторы роста стимулируют остеобласты на выработку белка-лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK-L). Соединение RANK-L с рецепторами RANK на поверхности еще незрелых остеокластов ведет к их созреванию, активации и резорбции костной ткани. В то же время, в процессе рассасывания кости высвобождаются другие биологически активные вещества (факторы роста: тромбоцитарный инсулиноподобный, прохондрогенный, эпидермальный и др.), которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию самих опухолевых клеток. Таким образом, создается самоподдерживающийся порочный круг костной резорбции [1-4].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при РМЖ (70%), РПЖ (85%), раке легкого (40%) и раке почки (40%), а также остеодеструктивный процесс при множественной миеломе до 95%. [5].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Метастатическое поражение костей кодируется согласно МКБ-10 как распространенный процесс при конкретной онкологической нозологии (класс С00-97).

**C79.5 Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга**  
*(данную кодировку возможно использовать в случае метастатического поражения костей без выявленного первичного опухолевого очага)*

**Поскольку в данных рекомендациях речь идёт о патологии, встречающейся при разных онкологических заболеваниях, то у больных, помимо кода основного заболевания (С00-С97) могут быть выставлены дополнительные коды в соответствии с развившимся КО:**

**M84.4** – перелом патологический

**M90.7** - Переломы костей при новообразованиях

**M87.1** – лекарственный остеонекроз челюсти

**G95.2** - сдавление спинного мозга

**E83.5** – нарушение обмена кальция

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют 3 типа метастазов в костной ткани: остеолитические, остеобластические и смешанные:

- *остеолитические метастазы* характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Этот тип характеризуется наибольшей частотой патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при РМЖ, множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке щитовидной железы. Разрушение костной ткани по большей части обусловлено активностью остеокластов и не является прямым воздействием опухоли;
- *остеобластические (склеротические) метастазы* характеризуются патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани может быть выше нормальных значений. Встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого.
- *смешанные метастазы* характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов, или наличием в метастазе как участков разряжения костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке и др.

Анализ результатов биопсийного материала показал, что не бывает истинно остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут параллельно в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

Оценка степени тяжести НЯ, связанных с поражением костной ткани проводится с помощью универсальной шкалы токсичности СТСАЕ, версия 5. Описание НЯ на основе данной шкалы представлено в Приложении Г1.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Метастазы наиболее часто поражают осевой скелет (позвоночник, кости таза). Поражение костей у большинства онкологических пациентов может протекать бессимптомно. Наиболее характерной жалобой пациентов с поражением скелета является боль. При прогрессировании процесса может возникать необходимость в ЛТ или хирургическом вмешательстве (**скелетные события**). К **скелетным осложнениям** относят патологический перелом, компрессию спинного мозга и гиперкальциемию, хотя

последняя может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях. Как правило, костные осложнения связаны с потерей мобильности и социального функционирования больного, ведут к снижению качества жизни и уменьшению сроков жизни [1,4-6].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- Всем пациентам с подозрением на поражение костей при злокачественном новообразовании **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб, включая вид и длительность предшествующей противоопухолевой терапии, переломы в анамнезе, нарушения обмена кальция, наследственную патологию костей [1,5,7].

**Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств IV.**

*Комментарии: Степень выраженности боли оценивается по шкале NCI CTCAE ver. 5.0 (Приложение Г1). Важна клиническая оценка болевого синдрома: его интенсивность, связь с нагрузкой или вертикализацией, наличие ночной боли, боли в покое.*

*Наиболее оптимально для оценки интенсивности болевого синдрома использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и шкалу оценки болевого синдрома по Watkins. (Watkins R.G.et al, 1967. (Приложение Г2).*

### **2.2 Физикальное обследование**

- Всем пациентам с установленным диагнозом поражения костей при ЗНО или с подозрением на него на врачебном приеме **рекомендуется** оценка общего состояния, измерение роста и веса с определением индекса массы тела (ИМТ), проведение визуального осмотра, пальпаторного и перкуторного исследования костно-мышечной системы [1,7,8].

**Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств IV.**

*Комментарии: общий физикальный осмотр предполагает оценку общего состояния пациента по шкале ECOG (Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака) – (Приложение Г3).*

*При физикальном осмотре оценивают:*



- целостность костных структур,
- симметричность парных костных структур,
- топическую локализацию боли (особенно в области позвоночника),
- наличие патологических симптомов в области костных структур (отек, гиперемия кожи, болезненность и т.п.).

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Лабораторные тесты **не используются** для диагностики патологических изменений костей. При метастазах в костях может наблюдаться, но не является диагностическим критерием, увеличение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови за счет активизации остеобластов и повышение уровня кальция в сыворотке крови [1,6,7].

**Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств – I**

- В случае назначения бисфосфонатов рекомендуется определять уровень креатинина перед каждым введением препарата [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств – I**

### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам с ЗНО при подозрении на метастатическое поражение костей рекомендуется выполнение **остеосцинтиграфии**. [1,6-9].

**Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.**

- При обнаружении очагов гиперфиксации РФП рекомендовано выполнение **рентгенографии, КТ или МРТ** указанных зон [1,7,10-12].

**Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.**

- Использование остеосцинтиграфии для оценки ответа на терапию не рекомендуется [1,7,13].

**Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II**

*Комментарии: Диагноз метастазов в костях может быть установлен только при помощи рентгеновских методов исследования либо МРТ.*

*Остеосцинтиграфия – рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете (за исключением миеломной болезни), позволяющий в ряде случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах. При скинтиграфии используется радиоактивный изотоп технеция –  $^{99m}\text{Tc}$  – маркер*

остеобластической активности и увеличения кровотока. Накопление его в участках с повышенной остеобластической активностью позволяет визуализировать метастазы как «горячие очаги» [12-15].

- **ПЭТ с 18F-дезоксиглюкозой (18ФДГ)** может являться методом первичной диагностики преимущественно очагов литического характера при ряде опухолей (не используется при раке простаты). [7,15-20]

**Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.**

*Комментарии: Изотоп 18-ФДГ – неспецифичный для костной ткани РФП, не позволяющий дифференцировать первичное и метастатическое поражение, особенно при малых размерах.*

- **Рентгенография** костей рекомендуется для выявления метастазов в трубчатых костях и выявления остеолитических метастазов в губчатых костях [1,8,11,12,17].
- **Рентгенография** костей **не рекомендуется** для оценки эффективности лекарственного лечения, за исключением метастазов в трубчатых костях [11,12,21].

**Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II.**

*Комментарии: Рентгенография – малочувствительный метод, поскольку способен распознать деструктивное поражение губчатой кости при размере очага >1 см в диаметре в сочетании с потерей не менее 50% минеральной плотности. Около 20% видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4-6 месяцев. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм.*

- **КТ (предпочтительно с контрастированием)** рекомендуется для первичной диагностики МТС в костях и для оценки эффективности лекарственного лечения [1,7,15,17,21-22].
- **КТ** используется для навигации при проведении биопсии опухолевых очагов в костях [23].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств II.**

- **Комбинация двух методов (ПЭТ-КТ)** может использоваться для выявления метастазов при большинстве опухолей; однако, использование ПЭТ-КТ с 18ФДГ в качестве самостоятельного метода оценки эффективности лекарственного лечения со стороны костных проявлений не рекомендуется. [7,17,21,24].

**Уровень достоверности доказательств II, Уровень убедительности рекомендаций В.**

- МРТ рекомендуется для выявления метастазов в костях и оценки эффективности в процессе лечения. Также МРТ показана для визуализации рентген-негативных очагов [1,7,15,21].
- МРТ рекомендуется всем пациентам с подозрением компрессию спинного мозга [1,7,8].

**Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II.**

- Для динамической оценки метастазов в процессе лечения рекомендуется использовать рентгеновские методы и МРТ [7,8,15,21]. Оптимальный интервал для динамического обследования костной системы составляет 3-6 месяцев

**Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II.**

*Комментарии: Метастатические очаги в костях не оцениваются по критериям RECIST 1.1. (см. Особые указания). При множественном поражении в динамике целесообразно оценивать изменения метастатических очагов, расположенных в клинически значимых зонах: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедра. Другие участки скелета не требуют частого динамического контроля.*

**Особые указания:**

*Кость – единственный орган, для оценки метастатического поражения которого имеются отдельные критерии ответа на лечение, основанные на характере восстановления и разрушения кости, а не на изменении объема опухоли. Оценить реакцию на лечение довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3-6 месяцев, а для полного созревания требуется около года. Диагностические методы, которые были применены для первоначального выявления поражения костей, не в полной мере могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения. В первую очередь это касается радиоизотопных методов. Сцинтиграфия скелета и ПЭТ представляют диагностическую ценность только в плане первичной диагностики, поскольку неизбежное изменение костного метаболизма на фоне лекарственного лечения всегда будет проявляться наличием активных «горячих» очагов, и эти данные могут быть неверно интерпретированы как прогрессирование процесса, что в итоге приведет к ошибочному изменению тактики противоопухолевого лечения. Появление рентгенологических признаков остеосклероза литических метастазов следует расценивать как положительную динамику. Появление новых остеосклеротических участков также не должно классифицироваться как прогрессирование, поскольку склероз в области, которая ранее была «нормальной», может означать репарацию очага поражения, который присутствовал в начале лечения и был рентген-негативным. Расценивать как*

*прогрессирование костных метастазов следует появление нескольких новых остеолитических очагов при рентгенологическом методе исследования или МРТ [1,12-15,21,22,24].*

## **2.5 Иные диагностические исследования**

### **Биопсия кости**

- Биопсия опухолевого поражения кости под контролем КТ с последующим патоморфологическим исследованием рекомендуется при поражении костей и отсутствии изменений в других органах, а также при сомнительных результатах визуализации. [23,25].

**Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств II.**

## **3. Лечение**

Лечение больных с наличием **метастазов** в костях должно быть комплексным, включающим противоопухолевую терапию и использование ОМА. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют ЛТ, хирургические пособия. При этом антирезорбтивная терапия проводится параллельно с ЛТ, ХТ, радионуклидной терапией.

### **3.1 Лекарственное лечение.**

В качестве остеомодифицирующей терапии при метастатическом поражении костей используются препараты из группы бисфосфонатов или деносуидаб [1,7,26].

- Рассмотреть вопрос о назначении ОМА необходимо в каждом клиническом случае сразу после факта выявления метастазов в костях и учитывать необходимость их применения на протяжении всего заболевания [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств III.**

- Пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ при наличии метастазов в костях **рекомендуется** начинать терапию бисфосфонатами или деносуидабом\*\* независимо от наличия клинической симптоматики [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств I.**

- У пациентов с метастатическим поражением костей при других солидных опухолях, терапию ОМА (бисфосфонатами или деносумабом\*\*) **рекомендуется** проводить при ожидаемой продолжительности жизни  $\geq 3$  месяцев, а также в том случае, если симптомы, обусловленные метастазами в костях являются клинически значимыми [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств I.**

- Длительность остеомодифицирующей терапии определяется индивидуально. Одновременное применение двух разных ОМА **противопоказано** [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций Д. Уровень достоверности доказательств V.**

- У больных со стабилизацией состояния костных очагов на фоне применения золедроновой кислоты\*\* каждые 4 недели на протяжении 3-6 месяцев, возможен переход на применение этого препарата каждые 12 недель [1,7, 27].

**Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств I.**

- Удлинение интервалов между введениями деносумаба не рекомендуется [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций D. Уровень достоверности доказательств III.**

- У пациентов (как правило, с наличием олигометастатической болезни), при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса терапию бисфосфонатами можно приостановить через 2 года применения [1,7].

**Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств II.**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ**

### **3.1.1. БИСФОСФОНАТЫ**

- Рекомендуемые лекарственные препараты и режимы применения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы применения бисфосфонатов при метастатическом поражении костей.

Препарат	Доза и режим введения
Золедроновая кислота**	Внутривенная инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин. каждые 4 недели  После 3-6 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 недели
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	Внутрь 50 мг/сут длительно. Таблетку принимать за 30 мин до приема пищи с 200 мл чистой воды. Не принимать горизонтальное положение в течение 1 часа после приема.

*Комментарии: Бисфосфонаты – это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса. Они нарушают адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также, активируют естественную гибель остеокластов – апоптоз [3]. Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При метастазах в кости рака молочной железы было доказано преимущество парентеральных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений. Максимальной активностью среди бисфосфонатов по данным непрямого сравнения обладает золедроновая кислота\*\*[28-30].*

*К основным побочным явлениям внутривенных бисфосфонатов относятся острофазовые реакции (гипертермия, артралгия или миалгия), которые, как правило, исчезают спустя 2-3 дня после введения и при приеме нестероидных противовоспалительных средств. Отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность, ОНЧ) крайне редки. В процессе лечения рекомендован контроль уровня креатинина перед каждым введением препарата. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек возможна корректировка дозы (табл. 2), или перевод на терапию деносумабом.*

*Таблица 2. Принципы коррекции дозы золедроновой кислоты\*\* в зависимости от клиренса креатинина [1].*

Исходное значение клиренса креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты**

>60	4 мг (5 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

### 3.1.2. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (ДЕНОСУМАБ)

- Деносумаб **применяют** в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели подкожно в область бедра, плеча или живота.

*Комментарии: По данным рандомизированных исследований деносумаб\*\* имеет преимущество по сравнению с золедроновой кислотой\*\* при всех типах опухолей в снижении риска развития костных осложнений на 17%, более значимо купирует болевой синдром [31-35].*

- Деносумаб\*\* представляется предпочтительным для следующих пациентов[1]:
  - с нарушением функции почек;
  - с существующей угрозой патологического перелома;
  - при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых костных осложнений, усугубление болевого синдрома, появление новых метастазов);
  - при сохраняющейся гиперкальциемии на фоне в/в применения бисфосфонатов;
  - при отсутствии адекватного венозного доступа.

#### **Уровень убедительности рекомендаций D, Уровень достоверности доказательств III.**

- В случае невозможности продолжения начатого лечения деносумабом\*\*, больного следует перевести на терапию бисфосфонатами, чтобы избежать потенциальный риск перелома вследствие восстановительного остеолита [36].

#### **Уровень убедительности рекомендаций B, уровень достоверности доказательств III.**

*Комментарии: Деносумаб\*\*, является функциональным аналогом естественного белка остеопротегерина представляет собой человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANK-лиганду. Он подавляет созревание остеокластов, снижает их количество, тормозя тем самым процесс резорбции кости. Деносумаб\*\* обладает благоприятным профилем безопасности при длительном применении, не имеет реакций острой фазы и нефротоксичности. Частота ОНЧ сопоставима с бисфосфонатами. Деносумаб\*\* не накапливается в костной ткани,*

обладает обратимым эффектом, поэтому отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия. Исходя из этого, удлинение интервалов между введениями не рекомендуется.

### **3.1.3. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ**

#### **3.1.3.1. Остеонекроз челюсти**

В онкологической практике существует риск развития редкого, однако, весьма серьезного осложнения со стороны костной ткани — лекарственного (препарат-ассоциированного) остеонекроза челюсти (ОНЧ). Более чем в 70% описанных случаев ОНЧ поражается нижняя челюсть. Как правило, провоцирующим фактором является экстракция зуба (в 65%).

Диагноз «препарат-ассоциированный ОНЧ» устанавливается на основании наличия следующих трёх критериев:

- Текущее или завершившееся лечение с использованием антирезорбтивных препаратов или их комбинаций с иммуномодуляторами или антиангиогенными препаратами;
- Наличие обнаженной костной ткани, которая может быть прозондирована через вне и внутриротовые свищевые ходы в челюстно-лицевой области, которая сохраняется 8 и более недель.
- Отсутствие лучевой терапии на область лицевого скелета и метастатического поражения челюстей. [37-40].

*Комментарии. Спектр препаратов, способствующих развитию остеонекрозов лицевого черепа довольно широк. В первую очередь, это антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб, ромосорумаб) и антиангиогенные препараты (бевацизумаб, афлиберцепт). Описаны случаи ОНЧ при применении таргетных препаратов: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, иматиниб, регорафениб, кабозантаниб, ритуксимаб, эверолимус, темзиролимус и при использовании РФП (радий-223), ралоксифена, метотрексата, кортикостероидов. Этиология ОНЧ объясняется многофакторной гипотезой, включающей ингибирование ремоделирования костной ткани, воспаление, инфицирование, замедление ангиогенеза, а также дисфункцией иммунной системы и генетической предрасположенностью. Частота ОНЧ у пациентов, получающих золедроновую кислоту и деносумаб, схожа и составляет примерно 1–2% за год лечения;*



также имеются данные о возрастании риска ОНЧ при совместном применении ОМА и антиангиогенных препаратов.

- Перед назначением ОМА всем пациентам **рекомендована** санация полости рта и информирование пациента о первичных симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом, подлежат удалению. Противопоказана установка имплантатов. [1,7,39]

#### **Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.**

*Комментарии: В процессе терапии деносумабом или золедроновой кислотой важно мотивировать пациента на поддержание стоматологического здоровья: следует соблюдать тщательную гигиену полости рта и избегать инвазивных стоматологических процедур, показано посещение стоматолога не реже 2 раз в год и незамедлительное обращение при появлении жалоб. При необходимости стоматологических вмешательств, например, экстракции зуба, рекомендовано приостановить антирезорбтивное лечение, выполнить процедуру на фоне антибактериальной терапии, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.*

- Для диагностики ОНЧ **рекомендуется** применять спирально-конусную КТ. Возможно также выполнение ортопантомографии [39].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.**

- При отсутствии признаков некроза кости, но при наличии неспецифических изменений в челюстно-лицевой области (боль в ротовой полости, пазухах, припухлость, отек, нарушение чувствительности, расшатывание зубов), не объяснимых одонтогенными причинами, выставляется диагноз препарат-ассоциированного ОНЧ стадии 0. Пациенту **показано** незамедлительное направление к стоматологу для проведения консервативной терапии, направленной на предупреждение вторичного инфицирования и торможения остеонекротического процесса [39].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.**

- В случае развившегося ОНЧ (Стадия I и выше) терапию любыми ОМА целесообразно отменить (исключение - случаи тяжелой гиперкальциемии), хотя убедительных данных об усугублении течения ОНЧ на фоне продолжения антирезорбтивной терапии нет [1,7,37,39].
- Критерием временного излечения препарат-ассоциированного ОНЧ служит переход пациентов в стадию 0 – без видимого обнажения костной ткани.

### **Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.**

*Комментарии: решение о продолжении антирезорбтивного лечения у пациентов с ПАОНЧ 0 стадии принимается мультидисциплинарным консилиумом. Консенсус профессиональных стоматологических сообществ по-прежнему не достигнут, однако отмечен приоритет продолжения противоопухолевого лечения.*

*В настоящее время также нет единого мнения о необходимости «каникул» в терапии ОМА в связи с тем, что потенциальные риски развития КО могут перевесить риски ОНЧ. Рекомендуется дифференцировано подходить к отмене данных препаратов в онкологических пациентов.*

#### **3.1.3.2. Гиперкальциемия**

В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция в сыворотке крови выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л.

Гиперкальциемия является жизнеугрожающим осложнением, как правило, встречается при распространенных формах болезни, однако, в ряде случаев может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться при отсутствии метастазов в костях [1,7,41-45]. Степени тяжести гиперкальциемии указаны в Приложении Г1.

- Для купирования гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, **рекомендовано** применение золедроновой кислоты\*\* 4 мг в виде внутривенной инфузии [41,42,44].

### **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств II.**

- В случае рефрактерной гиперкальциемии (определяется как уровень кальция более 3,1 ммоль/л, сохраняющийся через 7–30 дней после введения бисфосфонатов) **рекомендован** деносумаб\*\* 120 мг п/к каждые 4 недели с дополнительным введением в 8 и 15 дни первого цикла терапии [45].

## **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств II.**

*Комментарии: Симптомы гиперкальциемии неспецифичны: слабость, сухость во рту, жажда, полиурия, тошнота, рвота. Электролитные нарушения приводят к почечной недостаточности, прогрессирующей дегидратации, вплоть до комы. Терапия этого осложнения должна проводиться с привлечением специалистов по интенсивной терапии под контролем электролитного баланса с применением водной нагрузки, диуретиков и кортикостероидов.*

### **3.2. Хирургическое лечение.**

**Радикальное хирургическое лечение рекомендуется при наличии строгих критериев: солитарный метастаз опухоли в сочетании с благоприятным онкологическим прогнозом по данным онкоортопедических шкал [1,46].**

## **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств III.**

### **Паллиативное хирургическое лечение**

- При патологическом переломе трубчатых костей и клинических симптомах компрессии спинного мозга рекомендуется срочное хирургическое вмешательство, объем которого решается индивидуально в каждой клинической ситуации.
- При наличии достаточного количества костного вещества в области перелома **рекомендуется** стабилизировать кость с помощью внутрикостного стержня или штифта. При выраженной литической деструкции **рекомендуется** дополнительное укрепление костным цементом. При патологических переломах костей, не несущих опорной нагрузки, **рекомендуется** шинирование (ребро) или иммобилизация повязкой (плечевая кость, ключица) [1,46-48].

## **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств III.**

- При наличии корешковых болей без признаков компрессии спинного мозга и угрозы патологического перелома позвонка **рекомендуется** радиочастотная термоабляция корешка/опухоли [1,49].

## **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств III.**

- При патологическом переломе позвонка или угрозе его возникновения без признаков компрессии спинного мозга **рекомендуется** чрескожная вертебропластика (чрескожная баллонная кифопластика) путем введения костного цемента на основе полиметилметакрилата в зону деструкции тела позвонка либо чрескожная транспедикулярная стабилизация путем имплантации фиксирующих винтов и подкожной сборки фиксирующей системы [1,50,51].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств I.**

- В случае развития симптомов сдавления спинного мозга с наличием или с угрозой патологического перелома позвонка по данным рентгенографии **рекомендуется** декомпрессивная ламинэктомия с задней транспедикулярной стабилизацией, передняя декомпрессия спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия) [52-54]. При нарастании неврологического дефицита хирургическое лечение **рекомендуется** провести в срочном порядке в течение 48-72 часов.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств I.**

*Комментарии: Ортопедические вмешательства при метастатическом поражении скелета при ЗНО носят, как правило, паллиативный характер и нацелены на поддержание функциональности и мобильности пациента, облегчение боли, устранение спинальной компрессии. Показания и объем хирургического лечения зависят от симптомов, неврологического статуса, биологии опухоли и ожидаемой продолжительности жизни больного.*

*Учитывая большую вариативность методов хирургического пособия необходимо помнить о принципе оптимальной достаточности объема вмешательства, основной целью которого являются фиксация перелома (или его предотвращение) и уменьшение болевого синдрома. Профилактическая стабилизация кости предпочтительнее фиксации после перелома за счет лучшего функционального восстановления больного.*

### **3.3 Лучевая терапия**

#### **3.3.1. Дистанционная лучевая терапия**

- Лучевая терапия (ЛТ) **рекомендована** больным с метастазами в костях с наличием выраженного болевого синдрома, с признаками (или угрозой) компрессии спинного мозга, с угрозой патологического перелома [55-57].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств I.**

*Комментарии: Противоболевой эффект после ЛТ развивается у подавляющего большинства пациентов (70-80%) в весьма короткие сроки.*

*Выбор режима облучения и суммарной дозы определяется врачом-радиотерапевтом с учетом состояния пациента и его мобильности, а также распространенности метастатического процесса в костях.*

- Малоподвижным пациентам с болевым синдромом и множественными костными метастазами показано однократное облучение наиболее болезненных зон в дозе 8 Гр, тогда как сохранным больным более предпочтительно проведение фракционированных курсов ЛТ (24 Гр за 6 фракций, 25 Гр за 5 фракций, 30 Гр за 10 фракций [1,55].

#### **Уровень убедительности рекомендаций I. Уровень достоверности доказательств A.**

*Комментарии: Облучение метастазов в костях в большинстве случаев носит сугубо паллиативный характер и не требует применения сложных технологий ЛТ. Конвенциональная ЛТ считается приемлемой опцией, особенно при ограниченной продолжительности жизни пациента и при его ограниченной мобильности. Эффективность лучевого воздействия была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и их мета-анализах при использовании различных режимов облучения, как более пролонгированных (30 Гр за 10 фракций), так и более коротких (5-6 фракций по 4 Гр), в том числе и однократного облучения в дозе 8 Гр. Важно, что пациент должен быть информирован, во-первых, о возможном возврате болевого синдрома, во-вторых, о более высокой частоте повторных облучений того же очага после единичной фракции ЛТ[55,58]. Однократное облучение по эффективности эквивалентно фракционированным курсам, но более удобно и может быть предпочтительно для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. При этом убедительных данных, что облучение в дозе 8 Гр повышает риск патологического перелома в настоящее время нет: он составляет около 3% как после однократного, так и после фракционированного облучения.*

#### **Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств I.**

- Применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT) для облучения метастазов в позвонках **не рекомендовано.** [1,56].

- Проведение SBRT при множественном костном поражении не рекомендуется [1,55,56].

**Уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – I.**

*На сегодняшний день нет убедительных данных о более высокой эффективности SBRT. Метод может применяться в клинических исследованиях. Более того, у пациентов со сдавлением спинного мозга SBRT должна применяться с высокой долей настороженности по причине отсутствия явной границы между опухолью и нормальной тканью, в частности, спинного мозга. Как правило, SBRT проводится на область метастазов в позвонках в случае солитарного поражения без признаков перелома. Стандартные дозы четко не определены, наиболее часто применяются 16-24 Гр за 1 фракцию, 24 Гр за 2 фракции или 24-30 Гр за 3 фракции.*

**Уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – I.**

- Больным с наличием персистирующей или возвратной боли (срок – более 1 месяца) **рекомендуется** повторное облучение периферического костного очага вне зависимости от того, уменьшалась ли боль после первоначального курса ЛТ или нет [58]

**Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств I.**

*Систематические обзоры и мета-анализы демонстрируют эффективность повторного облучения (58%), без достоверных различий в ответе при использовании фракционированного или однократного облучения, но с более частыми ранними осложнениями после нескольких фракций ЛТ.*

### **3.3.2. Комбинация ЛТ и радиофармацевтических препаратов (РФП)**

- Радионуклидная терапия более **показана** пациентам преимущественно с остеобластическим или смешанным типом костных метастазов без висцеральных метастазов с множественными (3 и более) костными очагами и разлитым болевым синдромом, с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 месяцев [59]. Время проведения лечения определяется индивидуально. Предпочтение отдается короткоживущим изотопам (самарию-153, рению-186,188, радью-223\*\* и др.) с минимальным воздействием на костный мозг [1, 60-62]. Минимально допустимые показатели крови для проведения РНТ следующие: гемоглобин  $\geq 90$  г/л, лейкоциты  $\geq 3,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Поражение костного мозга не является противопоказанием для этого лечения, если показатели крови позволяют его проведение.

## **Уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств– 1.**

*Комментарии: В настоящее время имеется немалое число публикаций по безопасности и эффективности применения различных остеотропных радиоизотопов (самарий-153, стронций-89\*\*, рений-186, радий-223\*\* и др.), в том числе и в комбинации с ЛТ, ОМА и ХТ. При этом появляется все больше данных о том, что помимо основной цели введения (купирование болевого синдрома) РФП позволяют достичь и лучшей выживаемости до появления новых метастазов, и даже лучшей общей выживаемости. Применение ОМА на фоне любых методов лучевой терапии является целесообразным и снижает риск КО. [60]. Ввиду возможных токсических эффектов на костный мозг широкопольное дистанционное облучение и ХТ в комбинации с РНТ (одновременно или последовательно) могут быть применены лишь у отобранной части пациентов с сохраненной функцией костного мозга. Противопоказаний к одновременному или последовательному применению РНТ и ОМА нет [3].*

### **3.4. Иное лечение**

- В качестве сопроводительной терапии всем пациентам, получающим ОМА, **рекомендуется** ежедневный прием кальция 1000–1500 мг внутрь + витамин D 800-1000 Ед на протяжении всего периода лечения ОМА. [1,7,63]

## **Уровень убедительности рекомендаций А, Уровень достоверности доказательств V.**

- При наличии болевого синдрома необходимо назначение анальгетиков [7,26,60].

## **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Методы реабилитации отсутствуют.

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Методы профилактики отсутствуют.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) экстренная госпитализация в стационар показана при возникновении перелома

- трубчатых костей; при развитии компрессии спинного мозга (для выполнения экстренных хирургических вмешательств); в случае тяжелой гиперкальциемии (уровень кальция  $\geq 3,0$  ммоль/л), сопровождающейся нарушением функции почек;
- 2) плановая госпитализация в стационар показана для проведения ЛТ, плановых хирургических вмешательств т.ч диагностических процедур;
- 3) плановая госпитализация в дневной стационар показана для введения остеомодифицирующих препаратов.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнена сцинтиграфия скелета (при установлении диагноза)	Да/нет
2.	Выполнена рентгенография /КТ	Да/нет
3.	Выполнен биохимический анализ крови с исследованием уровня креатинина	Да/нет
4.	Использованы средства сопроводительной терапии	Да/нет
5.	Проведена консультация стоматолога перед назначением остеомодифицирующих агентов	Да/нет
6.	Рекомендовано адекватное потребление кальция и витамина Д перед началом применения ОМА	Да/нет
7.	Проведен консилиум с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога. Составлен план лечения	Да/нет
8.	Проведена оценка токсичности в процессе лекарственной терапии	Да/нет

**Список литературы**

1	Багрова С. Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при
---	---



	злокачественных новообразований. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 ( том 12 ). 40–54.
2	Ingangi V.,Minopoli M.,Ragone C.et al.Role of microenvironment on the fate of disseminating cancer stem cells. Front Oncol. 2019; 9: 82
3	D'Oronzo S.,Coleman R.,Brown J.,Silvestris F. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options: up-date on bone metastasis management. J Bone Oncol. 2019; 15: 004
4	Coleman RE, Brown JE, Holen I. Bone metastases. In: Clinical Oncology – 6th edition, Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshaw JH, Kastan M.B. & Tepper JE. (eds) Chapter 51; 809-830, 2019, Elsevier, Churchill Livingstone: Philadelphia
5	Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6243s-6249s
6	von Moos R. Costa L.Gonzalez-Suarez E.et al.Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody.Cancer Treat Rev. 2019; 76: 57-67
7	Coleman R, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2020:S0923–7534(20)39995–6.
8	Bonakdarpour A., Reinus W.R., Khurana J.S. Editors. Diagnostic Imaging of Musculoskeletal Diseases. A Systematic Approach // Springer Science+Business Media, LLC. – 2010. – P.302-308
9	Galasko CS: The value of scintigraphy in malignant disease. Cancer Treat Rev 2:225-272, 1975
10	Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск, 2004. – С.280- 285
11	Galasko CS, Doyle FH: The detection of skeletal metastases from mammary cancer: A regional comparison between radiology and scintigraphy. Clin Radiol 23:295-297, 1972
12	Citrin D.L., Bessent R.G., Greig W.R. A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99m Tc-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases // Clin Radiol. — 1977. — Vol. 28. —P. 107-117
13	Vogel CL, Schoenfelder J, Shemano I et al. Worsening bone scan in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1123–1128. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.5.1123
14	Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB et al. Bone scan flare predicts successful

	systemic therapy for bone metastases. <i>J Nucl Med</i> 1988; 29: 1354–1359
15	Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. <i>European Radiology</i> 2011; 21(12): 2604-2617. DOI: 10.1007/s00330-011-2221-4
16	Shie P., Cardarelli R., Brandon D., Erdman W., Abdulrahim N. Meta-analysis: Comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. <i>Clin Nucl Med</i> . 2008;33:97–101. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31815f23b7
17	Broski S.M., Young J.R., Kendi A.T., Subramaniam R.M. Skeletal metastasis evaluation: value and impact of PET/computed tomography on diagnosis, management and prognosis. <i>PET Clin</i> . 2019; 14: 103-120
18	Chang MC, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Yang KT, Cheng KY, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. <i>Acad Radiol</i> . 2012 Mar;19(3):349-57. doi: 10.1016/j.acra.2011.10.018.
19	Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Skeletal Radiol</i> . 2019 Dec;48(12):1915-1924. doi: 10.1007/s00256-019-03230-z
20	Umbuhr M.H., Müntener M., Hany T., Sulser T., Bachmann L.M. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur Urol</i> . 2013 Jul;64(1):106-17. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04. 019
21	Woolf D.K., Padhani A.R., Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? <i>Annals of Oncology</i> 26: 1048–1057, 2015 DOI: <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdu558">https://doi.org/10.1093/annonc/mdu558</a>
22	Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell 8JE et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2010; 102: 651–657
23	Criscitello, C., André, F., Thompson, A.M., De Laurentiis, M., Esposito, A., et al.. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: Clinical impact and future perspectives. <i>Breast Cancer Res</i> . 2014, 16, 205 doi: 10.1186/bcr3630
24	Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y. et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors // <i>J. Nucl. Med</i> . 2009. Vol.

	50. Suppl 1. P. 122S–50S
25	Veltri, A.; Bargellini, I.; Giorgi, L.; Almeida, P.A.M.S.; Akhan, O. CIRSE Guidelines on Percutaneous Needle Biopsy (PNB). Cardiovasc. Interv. Radiol. 2017, 40, 1501–1513. DOI: 10.1007/s00270-017-1658-5
26	<u>NCCN Guidelines</u> Version 1.2022- Adult Cancer Pain <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&amp;id=1413">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&amp;id=1413</a>
27	Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al: Effect of longer-Interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. JAMA 317:48, 2017
28	<u>Benjamin A.Gartrella,RobertColeman,bEleniEfstathioucKarimFizazid</u> Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options European Urology, Volume 68, Issue 5, November 2015, Pages 850-858
29	O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 10:CD003474, 2017
30	Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al: Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metas- tases from breast cancer: A randomised, open label, non- inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 15:114, 2014
31	de Groot A.F.,Appelman-Dijkstra N.M.,van der Burg S.H.,Kroep J.R.The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors – a systematic review.Cancer Treat Rev. 2018; 62: 18-28
32	Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME: Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 39: 97, 2013
33	Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH: Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta- analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett 7:2014
34	Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al: Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: An analysis of 2017 data from patients with solid tumors. Support Care Cancer 22:679, 2014
35	Stopeck A.T.,Lipton A.,Body J.J.,et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.J Clin Oncol. 2010; 28: 5132-5139
36	Cummings S.R.,Ferrari S.,Eastell R.,et al.Vertebraal fractures after discontinuation of

	denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. J Bone Miner Res. 2018; 33: 190-198
37	Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer Treat Rev. 2018; 69: 177-187
38	Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S: Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 27:489, 2015
39	Salvatore L. Ruggiero, Thomas B. Dodson, Tara Aghaloo, Eric R. Carlson, Brent B. Ward, Deepak Kademani, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 80, Issue 5, 2022, Pages 920-943, ISSN 0278-2391
40	Boquete-Castro A, Gomez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, et al: Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. Clin Oral Implants Res 27: 367, 2016
41	Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. Ther Clin Risk Manag 2015;11:1779–88.
42	Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. Ther Clin Risk Manag 2015;11:1779–88
43	Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1722–1729.
44	Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352:373–379.
45	Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. Eur J Cancer 2015;51:1467–75.
46	Валиев, А.К. Хирургическое лечение метастатического поражения костей / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, М.Д. Алиев // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 112-116
47	В.М.Моисеенко. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Практическая онкология №1 (5), стр 36-37; 2001
48	Weiss KR, Bhumbra R, Biau DJ et al. Fixation of pathological humeral fractures by the cemented plate technique. J Bone Joint Surg Br 2011; 93: 1093-1097

49	Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22:300–306
50	Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. <i>Ont Health Technol Assess Ser.</i> 2016; 16(11): 1-202
51	Rose, P.S. Minimally invasive treatment of spinal metastases: techniques / P.S. Rose, M.B. Dekutoski, M.J. Clarke // <i>Int. J. Surg. Oncol.</i> – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-6.
52	A. Mesfin, D.M.H. El, A. Jain, H. Hassanzadeh, K.M. Kebaish, Total en bloc spondylectomy for primary and metastatic spine tumors, <i>Orthopedics</i> 38 (11) (2015) 995–1000
53	Huang, H. Wei, W. Cai, et al., Total en bloc spondylectomy for solitary metastatic tumors of the fourth lumbar spine in a posterior-only approach, <i>World Neurosurg</i> (2018).
54	Patchell, R.A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial / R.A. Patchell, P.A. Tibbs, W.F. Regine et al. // <i>Lancet.</i> – 2005. – Vol. 366, N 9486. – P. 643-648.
55	Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. <i>Practical Radiation Oncology</i> (2017) 7, 4-12;
56	Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol).</i> 2012;24:112-124.
57	Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 79(4): 965-976
58	Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 012;84:8-14
59	Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging.</i> 2018 May;45(5):846-859.
60	Baczyk M, Milecki P, Pisarek M, et al. A prospective randomized trial: A comparison of the analgesic effect and toxicity of <sup>153</sup> Sm radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic castrate resistance prostate cancer (mCRPC) patients with painful bone

	metastases. Neoplasma. 2013;60:328-333
61	C.S. Higano, B. Tombal, K. Miller, F. Saad, O. Sartor, et al/ Clinical outcome with radium-223 (Ra-223) in patients (pts) previously treated with abiraterone (Abi) or enzalutamide (Enza): A retrospective study of real-world (RW) data from pts with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) Annals of Oncology.2018/ Volume 29   Supplement 8   doi:10.1093/annonc/mdy284.viii289.
62	Sartor O, Hoskin P, Bruland OS. Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases. Cancer Treat Rev 2013; 39: 18-26
63	Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 657-666.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру  
клинических рекомендаций**

1. **Багрова Светлана Геннадьевна**, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
2. **Басин Евгений Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
3. **Борзов Кирилл Александрович**, к.м.н., заведующий отделением вертебральной онкологии отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
4. **Бычкова Наталья Михайловна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

5. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора по реализации федеральных проектов, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
6. **Деньгина Наталья Владимировна**, к.м.н., заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, директор по лечебной работе Центра Томотерапии «ЭрСпей»
7. **Копп Михаил Валериевич**, д.м.н., профессор, медицинский университет «Реавиз», член POOM, RUSSCO, ASCO, ESMO
8. **Кочетова Татьяна Юрьевна**, научный сотрудник, врач-радиолог отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России
9. **Крылов Александр Сергеевич**, к.м.н., Заведующий отделением радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
10. **Крылов Валерий Васильевич**, д.м.н. заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России
11. **Семиглазова Татьяна Юрьевна**, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член правления RUSSCO
12. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., врач-невролог, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель Центра координации деятельности учреждений регионов в области онкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
13. **Хмелевский Евгений Витальевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Министерства здравоохранения России, главный внештатный специалист-радиолог Минздрава России
14. **Шлык Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Конфликт интересов отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Для разработки рекомендаций учитывались результаты контролируемых клинических исследований, мета-анализов, которые являются основой и национальных и международных рекомендаций. Там, где это возможно, авторы старались сделать отечественные рекомендации как можно более близкими к международным. При этом учитывались особенности практики оказания помощи онкологическим больным с патологией костной ткани в нашей стране.

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиотерапевты;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи общей практики;
6. Врачи травматологи-ортопеды;
7. Челюстно-лицевые хирурги,
8. Врачи-стоматологи
9. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или



	исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

- **Таблица П1** – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Таблица П2** – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
А	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
В	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях

С	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества
---	----	--

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

*В данном разделе могут быть даны ссылки на нормативные правовые акты, другие клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом и т.д.*

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «онкология»»;
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 г.: Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. N 2406-р.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

*В данном разделе представлено схематическое изображение алгоритма действий врача при данном заболевании, состоянии, синдроме (в прямоугольниках указывают действия, в ромбах – вопросы) см «Требования к разработке алгоритмов ведения пациента»*

## Приложение В. Информация для пациента

### Информация для пациента

При возникновении нежелательных явлений, которые могут быть связаны с применением антирезорбтивных препаратов:

- связаться с онкологом,  
начать прием препаратов по рекомендации онколога.
- При развитии воспалительных явлений в полости рта:
  - Связаться с онкологом
  - диета: механически, химически и термически щадящая пища;
  - частое полоскание рта (каждый час): ромашка, кора дуба, шалфей,
  - консультация стоматолога.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные  
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических  
рекомендациях

**Приложение Г1. Оценка степени токсичности нежелательных явлений,  
согласно стандартной шкале СТСАЕ, версия 5 от 27.11.2017г**

<b>Нежелательные явления</b>	<b>1 степень (лёгкие)</b>	<b>2 степень (средне-тяжёлые)</b>	<b>3 степень (тяжёлые)</b>	<b>4 степень (жизнеугрожающие)</b>
Боли в костях	Умеренная. Повседневная жизнедеятельность не нарушена.	Выраженная боль. Повседневная деятельность ограничена.	Сильная боль. Повседневная деятельность и уход за собой затруднен.	-
Остеонекроз челюсти	Отсутствие симптомов; требуется наблюдение	Имеются симптомы; необходимо использование топических препаратов	Выраженные изменения, требующие терапии и локального хирургического вмешательства	Жизнеугрожающие состояния. Необходимы экстренные инвазивные процедуры
Остеопороз	МПКТ по данным денситометрии соответствует остеопении: Т-показатель от -1 до -2.5	Т-показатель < -2.5; Уменьшение роста менее 2 см за год. Показана терапия ОМА	Уменьшение роста $\geq 2$ см за год; Ограничена повседневная жизнедеятельность; требуется госпитализация	-
Перелом	Отсутствие симптомов. Необходимо наблюдение.	Перелом без смещения. Требуется иммобилизация. Лечение амбулаторное	Смещение или нарушение целостности кожных покровов. Необходимо оперативное лечение	Жизнеугрожающее состояние. Необходима экстренная госпитализация
Перелом позвонка	Умеренная боль. Необходимы нерецептурные анальгетики. Повседневная жизнедеятельность не нарушена.	Выраженная боль. Нарушена повседневная жизнедеятельность. Необходимы анальгетики	Выраженная боль. Необходима госпитализация и инвазивные процедуры (вертебропластика и др). Требуется посторонний уход.	Жизнеугрожающее состояние. Симптомы обусловлены вовлечением нервно-сосудистых структур.

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Перелом бедра	-	Умеренная боль, консервативное лечение	Выраженная боль, требуется госпитализация и оперативное лечение	Жизнеугрожающее состояние; симптомы обусловлены повреждением сосудов и нервов
Гиперкальциемия	Уровень кальция в сыворотке >ВГН - 2.9 ммоль/л; Ионизированный кальций >ВГН- 1.5 ммоль/л;	Уровень кальция в сыворотке >2.9 - 3.1 ммоль/л; Ионизированный кальций >1.5 - 1.6 ммоль/л; имеются симптомы	Уровень кальция в сыворотке >3.1 - 3.4 ммоль/л;; Ионизированный кальций >1.6 - 1.8 ммоль/л; показана госпитализация	Уровень кальция в сыворотке >3.4 ммоль/л;; Ионизированный кальций >1.8 ммоль/л; показана срочная госпитализация
Боль	Умеренная,	Выраженная; нарушающая повседневную жизнедеятельность	Сильная. Повседневная деятельность и уход за собой затруднены.	-

## Приложение Г2. Шкалы оценки болевого синдрома.

### 1. Шкала оценки болевого синдрома (по Watkins).

Баллы	Описание
0	Нет боли
1	Минимальная боль, не требующая приема анальгетиков, не нарушающая сон
2	Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков
3	Не постоянный прием наркотических анальгетиков.
4	Непрекращающиеся сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков.

### 2. Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ).

выберите более подходящий вариант





### Приложение Г3. Шкала EGOG/ВОЗ для оценки общего состояния пациента

Название на русском языке: шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака.

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655 [55].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка общего состояния пациента.

Оценка	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)

3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)
5	Смерть

Пояснения: отсутствуют.