

Для корреспонденции

Марченкова Лариса Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России
 Адрес: 121099, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32
 Телефон: (499) 277-01-08
 E-mail: marchenkovala@nmicrk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Марченкова Л.А.¹, Фесюн А.Д.¹, Герасименко М.Ю.², Макарова Е.В.¹

Влияние приема биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у проходящих медицинскую реабилитацию пациентов с высоким риском переломов

The effect of administration of dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and falls incidence in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation

Marchenkova L.A.¹, Fesyun A.D.¹, Gerasimenko M.Yu.², Makarova E.V.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

¹ National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of Ministry of Health of Russian Federation, 121099, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

Устранение дефицита витамина D и кальция имеет особое значение у пациентов старшей возрастной группы, проходящих медицинскую реабилитацию после тяжелого заболевания, операции или травмы и имеющих при этом высокий риск переломов. Предотвратить падения и переломы, в том числе в процессе проведения курса реабилитации, – важная задача, решить которую у таких пациентов можно, в частности, за счет улучшения качества питания и приема добавок витамина D и кальция.

Финансирование. Исследование выполнено на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Марченкова Л.А., Фесюн А.Д., Герасименко М.Ю., Макарова Е.В. Влияние приема биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у проходящих медицинскую реабилитацию пациентов с высоким риском переломов // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 89–100. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10069

Статья поступила в редакцию 21.08.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The study was carried out at the authors' personal funds.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

For citation: Marchenkova L.A., Fesyun A.D., Gerasimenko M.Yu., Makarova E.V. The effect of administration of dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and falls incidence in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 89–100. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10069 (in Russian)

Received 21.08.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Цель исследования – оценка влияния длительного приема комплексной биологически активной добавки к пище, содержащей кальций и витамины D₃ и B₆, на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у пациентов с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию.

Материал и методы. В исследование включены 109 женщин и 10 мужчин (средний возраст 65,5±7,9 года) с высоким риском переломов, начинающих курс медицинской реабилитации. После базового обследования 41 пациент, уже получавший антирезорбтивную терапию, вошел в 1-ю группу, а пациенты, не получавшие остеопоротическую терапию, были рандомизированы во 2-ю (n=39) и 3-ю группы (контроль, n=39). Пациентам 1-й и 2-й групп на 12 мес была назначена биологически активная добавка к пище, содержащая в суточной дозе 200 мг кальция (в форме цитрата 1000 мг), 600 МЕ витамина D₃ и 2 мг витамина B₆. Комплекс обследования включал оценку минеральной плотности костной ткани (МПК), расчет абсолютного 10-летнего риска переломов по алгоритму FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), исследование потребления кальция с пищей, биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования (кальций общий, фосфор неорганический, активность щелочной фосфатазы – колориметрическим методом в сыворотке крови; иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ) и остеокальцина – методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в сыворотке крови; β-изомер C-терминального телопептида коллагена типа I (CTx) и 25(OH)D в плазме крови – методом иммунохемилюминесцентного анализа) и случаев падений и переломов.

Результаты. Среднее суточное потребление кальция в исследуемой выборке (n=119) составило 782,9±243,4 мг, 67,23% пациентов потребляли с пищей ежедневно менее 800 мг кальция. Дефицит витамина D выявлен у 38,4% обследованных, его недостаточность – у 32,8%. Отмечено повышение концентрации 25(OH)D у пациентов 1-й и 2-й групп через 6 и 12 мес (p<0,01), а в 3-й группе динамики 25(OH)D не наблюдалось (p>0,05). У пациентов 1-й группы зафиксировано повышение концентрации остеокальцина и общего кальция через 6 и 12 мес, а также активности щелочной фосфатазы через 6 мес (p<0,05). В 3-й группе отмечено возрастание уровней ПТГ через 6 (p<0,05) и 12 мес (p<0,01), СТх и активности щелочной фосфатазы через 12 мес (p<0,05). В 1-й группе наблюдалось повышение МПК в позвоночнике (+4,2%, p=0,024), в шейке (+3,0%, p=0,041) и в проксимальном отделе бедренной кости (+2,7%, p=0,045), у пациентов 2-й группы – повышение МПК в позвоночнике (+1,8%, p=0,048). В 1-й группе отмечено также снижение доли упавших пациентов через 6 мес (χ²=4,97, p=0,026) и уменьшение общего числа падений через 12 мес (χ²=4,89, p=0,027). Во 2-й группе зарегистрировано снижение числа упавших пациентов через 6 и 12 мес (χ²=48,58, p=0,0034 на обоих этапах исследования) и количества падений в целом через 6 мес (χ²=6,02, p=0,0142).

Заключение. Полученные данные позволяют считать обоснованным назначение добавок к пище, содержащих кальций и витамин D₃, в рамках комплексной реабилитации пациентов с высоким риском переломов.

Ключевые слова: потребление кальция, витамин D, риск переломов, реабилитация, риск падений

Elimination of vitamin D and calcium deficiencies is of particular importance in older patients undergoing medical rehabilitation after a serious illness, surgery or injury and having a high risk of fractures. Preventing falls and fractures, including during the course of rehabilitation, is an important challenge that can be addressed in these patients, in particular through improved nutrition and vitamin D and calcium supplementation.

The aim of the study was to evaluate the effect of long-term intake of a complex dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and the frequency of falls in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation.

Material and methods. The study enrolled 109 women and 10 men (mean age 65.5±7.9 years) with high fracture risk who were undergoing medical rehabilitation. After baseline examination, 41 patients have been receiving antiresorptive therapy already comprised group 1, and patients who didn't receive osteoporotic therapy were randomized into groups 2 (n=39) and 3 (control, n=39). Patients in groups 1 and 2 for 12 months were prescribed a dietary supplement containing calcium in a daily dose of 200 mg (in the form of citrate 1000 mg), 600 IU of vitamin D₃ and 2 mg of vitamin B₆. All patients underwent assessment of bone mineral density (BMD), calculation of absolute 10-year fracture risk according to FRAX, assessment of food calcium intake, determination of biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism and bone remodeling (total calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase activity – by colorimetric method in blood serum; immunoreactive parathyroid hormone (PTH) and osteocalcin – by electrochemiluminescence immunoassay in blood serum; β-isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx) and 25(OH)D in blood plasma – by immunochemiluminescence analysis), cases of falls and fractures were fixed.

Results. Average daily intake of calcium in the studied sample (n=119) was 782.9±243.4 mg, and 67.2% of patients consumed less than 800 mg of calcium daily. Vitamin D deficit was detected in 38.4% of the examined, its insufficiency – in 32.8%. An increase in 25(OH)D concentration was noted in groups 1 and 2 after 6 and 12 months (p<0.01), while in group 3 there was no dynamics of 25(OH)D (p>0.05). Patients in group 1 showed an increase in the level of osteocalcin and total calcium after 6 and 12 months, as well as alkaline phosphatase activity after 6 months (p<0.05). In group 3, there was an increase of PTH levels after 6 (p<0.05) and 12 months (p<0.01), CTx and alkaline phosphatase activity after 12 months (p<0.05). In group 1, there was an increase in BMD in the spine (+4.2%, p=0.024), femoral neck (+3.0%, p=0.041), and total femur (+2.7%, p=0.045), in patients of group 2 – an increase in BMD in the spine (+1.8%, p=0.048). In group 1, there was also a decrease in proportion of patients who fell after 6 months (χ²=4.97, p=0.026) and a decrease in the total number of falls after 12 months (χ²=4.89, p=0.027). Group 2 showed a decrease in the number of patients who fell after 6 and 12 months (χ²=48.58, p=0.0034 at both stages of the study) and the number of falls in general after 6 months (χ²=6.02, p=0.0142).

Conclusion. The obtained data allow us to recommend prescription of dietary supplements containing calcium and vitamin D₃ as a part of complex rehabilitation of patients with high fracture risk.

Keywords: calcium intake, vitamin D, fracture risk, rehabilitation, fall risk

Адекватное потребление кальция и витамина D – важный фактор здоровья населения. Недостаточное получение кальция с пищей ассоциируется с повыше-

нием риска развития остеопороза (ОП) и переломов [1, 2], а также утяжеляет медико-социальные последствия перелома шейки бедра на фоне ОП у пожилых [3].

Увеличение потребления кальция у лиц старшей возрастной группы является важным фактором снижения негативного влияния ОП на общий уровень здоровья. Есть данные, что за счет этих преимуществ только в США потребление кальция из молочных продуктов в пределах рекомендуемых норм позволит сэкономить в год до 209 млрд долларов бюджетных средств [4].

Основополагающим условием хорошей абсорбции кальция в кишечнике является адекватный уровень витамина D, который также участвует в процессе минерализации костной ткани и поддержании мышечной силы. Устранение дефицита витамина D ассоциируется со снижением частоты падений [5, 6] и переломов у женщин в постменопаузе и пожилых пациентов [7, 8]. Более выраженный эффект в этом аспекте добавки витамина D демонстрируют в сочетании с солями кальция [1, 6, 8–10].

Устранение дефицита витамина D и кальция имеет особое значение у пациентов старшей возрастной группы, которые нуждаются в прохождении медицинской реабилитации после тяжелого заболевания, операции или травмы и имеют при этом высокий риск переломов. Вероятность развития переломов на фоне патологической хрупкости кости у таких больных усугубляется высоким риском падений из-за мышечной слабости, нарушений координации или ограничения подвижности [11, 12]. Предотвратить падения и переломы, в том числе в процессе проведения курса реабилитации, – важная задача для врачей, работающих с такими пациентами. Решить данную проблему можно с помощью подбора индивидуальных программ физических процедур, повышения массы и прочности костной ткани, а также за счет улучшения качества питания и приема добавок витамина D и кальция [13, 14].

Цель данного исследования – оценка влияния длительного приема комплексной биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у пациентов с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию. В рамках поставленной цели решались следующие задачи: 1) исследовать поступление кальция с пищевыми продуктами и уровень витамина D у пациентов, начинающих курс медицинской реабилитации и имеющих высокий риск переломов; 2) оценить эффективность стандартных пищевых рекомендаций для повышения потребления кальция с пищей и улучшения обеспеченности витамином D; 3) изучить влияние приема биологически активной добавки к пище с цитратом кальция и витаминами D₃ и B₆ на биохимические показатели кальциевого гомеостаза и костного ремоделирования, минеральную плотность костной ткани (МПК) и частоту падений у данной категории пациентов.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование в параллельных группах. Исследуемая

выборка формировалась из пациентов в возрасте от 50 до 80 лет, поступающих на медицинскую реабилитацию в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, имеющих высокий риск развития переломов при низком уровне травмы. Критерии риска оценивали согласно рекомендациям экспертного совета Российской ассоциации по ОП [15]. Риск переломов считался высоким при наличии как минимум одного из следующих критериев: 1) перенесенные перелом позвоночника или проксимального отдела бедренной кости или 2 и более перелома костей периферического скелета при любой величине МПК и FRAX (Fracture Risk Assessment Tool); 2) любой перелом в анамнезе при незначительной травме при МПК по Т-критерию $\leq -2,5$; 3) риск основных остеопорозных переломов по FRAX $\geq 30\%$ [15].

Критериями исключения были кахексия любого происхождения; тяжелая почечная, сердечно-легочная или печеночная недостаточность; заболевания или лекарственная терапия, отрицательно влияющие на двигательные способности и мышечную силу; непереносимость или противопоказания к приему препаратов кальция, витаминов D и B₆. Пациентам, у которых не было выявлено критериев исключения из исследования, предложили подписать информированное согласие.

Больные, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании ($n=119$), прошли комплексное базовое обследование, которое включало:

1) клиническое обследование, сбор анамнеза, в том числе анамнеза заболевания ОП, перенесенных переломов, приема фармакологических препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани;

2) исследование уровня МПК в поясничном отделе позвоночника (L₁–L₄) и проксимальном отделе бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy Advance» (General Electric, США);

3) оценку абсолютного 10-летнего риска основных локализаций переломов на фоне ОП с помощью алгоритма FRAX, доступного в Интернете в качестве бесплатного калькулятора (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs>) и рекомендованного для оценки риска переломов на фоне ОП в России [16, 17];

4) оценку потребления кальция с пищей с помощью русифицированного калькулятора потребления кальция Всемирного фонда ОП (Calcium calculator of International Osteoporosis Foundation). В опроснике оценивалось количество потребляемых за неделю 77 кальцийсодержащих пищевых продуктов, объединенных в 12 групп [был указан средний размер (объем или масса) порции каждого продукта и количество содержащегося в ней кальция]. Расчет среднесуточного потребления кальция осуществляли онлайн на сайте разработчика: <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>;

5) исследование биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирова-

ния: концентрации кальция общего (референсные значения 2,01–2,57 ммоль/л), фосфора неорганического (0,75–1,45 ммоль/л), активности щелочной фосфатазы (35–140 ед/л) – колориметрическим методом в сыворотке крови; концентрации иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ) и биохимического маркера скорости костного ремоделирования остеокальцина (15–46 нг/мл) – методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в сыворотке крови (15–65 пг/мл); концентрации биохимического маркера костной резорбции β -изомера C-терминального телопептида коллагена типа I (СТх, 0–1,008 нг/мл) и уровня гидрокси-витамина D в сыворотке крови [25(OH)D] – методом иммунохемилюминесцентного анализа. Концентрацию 25(OH)D от 30 до 80 нг/мл расценивали как нормальный уровень витамина D, от 20 до 29,9 нг/мл – как гиповитаминоз D, менее 20 нг/мл – как дефицит витамина D [18, 19];

б) оценку случаев падений за предыдущие 6 мес и переломов за последние 12 мес.

После завершения базового обследования пациентам с выявленным дефицитом или недостаточностью витамина D были назначены корректирующие дозы холекальциферола – 400 000 МЕ в течение 8 нед или 200 000 МЕ в течение 4 нед соответственно, согласно действующим клиническим рекомендациям [18, 19], после чего пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты, на момент включения в исследование уже получавшие антирезорбтивную терапию бисфосфонатами или деносуабоном ($n=41$), составили 1-ю группу. Пациенты, не получавшие антирезорбтивную терапию ($n=78$), были рандомизированно разделены на 2-ю и 3-ю группы ($n=39$ в каждой). Пациентам 1-й и 2-й групп была назначена биологически активная добавка «Остеомед Форте» (БАД) (ООО «ПАРАФАРМ», РФ, свидетельство о госрегистрации RU.77.99.32.003.E.000748.01.15 от 22.01.2015) по 2 таблетки 2 раза в день (в 1 таблетке: кальция 50 мг в форме цитрата 250 мг + витамин D₃ 150 МЕ + витамин B₆ 0,5 мг) [20]. Пациенты 3-й группы составили контроль. Пациентам всех трех групп были даны устные рекомендации для коррекции рациона питания с целью обеспечения адекватного получения кальция и витамина D с пищевыми продуктами.

После рандомизации пациенты во всех группах получали курс медицинской реабилитации, включавший: 1) тренировку на группе тренажеров с биологической обратной связью; 2) сенсомоторную тренировку с использованием тренажера с биологической обратной связью; 3) занятия гимнастическими упражнениями в группе в зале; 4) назначавшиеся персонализированно процедуры аппаратной физиотерапии. После курса реабилитации пациенты приглашались для динамического обследования через 6 мес, когда проводили контроль биохимических показателей, оценивали потребление кальция с пищей и число падений за последние 6 мес, а также на заключительный визит через 12 мес, во время которого кроме указанных показателей до-

полнительно выполняли денситометрическое обследование и собирали анамнез переломов за последний год.

Протокол клинического исследования был одобрен к проведению на заседании локального этического комитета при ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России от 05.07.2016.

Статистический анализ проводили в программе Microsoft Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Значения показателей приведены в виде среднего и стандартного отклонения $M \pm m$ при нормальном распределении переменных или в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей Me [25%; 75%] при ненормальном распределении. Для попарных сравнений показателей в независимых выборках использовали t -критерий Стьюдента при нормальном распределении переменных или критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при ненормальном, для множественных сравнений – критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки статистической значимости изменения показателей в зависимых выборках применяли t -критерий Стьюдента при нормальном распределении или критерий Вилкоксона при ненормальном. Для выявления взаимосвязи двух показателей использовали метод корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 119 человек (109 женщин и 10 мужчин, средний возраст – $65,5 \pm 7,9$ года). Все 3 группы были идентичны ($p > 0,05$) по гендерному соотношению, возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), величине абсолютного 10-летнего риска переломов, степени потери МПК и числу перенесенных позвоночных и периферических остеопорозных переломов (табл. 1).

Базовое обследование показало, что среднее суточное потребление кальция за счет всех пищевых источников в исследуемой выборке ($n=119$) составило 783 ± 243 мг и варьировало в диапазоне от 248 до 1317 мг. 90,8% обследованных пациентов потребляли кальция < 1000 мг/сут, 40,34% – < 600 мг/сут и 67,23% – < 800 мг/сут (табл. 2).

Концентрация 25(OH)D в крови пациентов исследуемой выборки ($n=119$) колебалась от 7,7 нг/мл, что соответствовало тяжелому дефициту витамина D, до 79,7 нг/мл на уровне верхней границы референсного значения данного показателя и составила в среднем $26,5 \pm 11,2$ нг/мл. Дефицит витамина D выявлен у 47 (38,4%) пациентов, недостаточность – у 39 (32,8%), нормальный уровень – у 33 (27,8%).

В данной выборке пациентов не обнаружено зависимости потребления кальция с пищей (в том числе за счет молочных продуктов) и уровня витамина D от возрастного и гендерного фактора.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Table 1. Baseline clinical patient's characteristics in the studied groups

Параметр Parameter	1-я группа 1 st group (n=41)	2-я группа 2 nd group (n=39)	3-я группа (контроль) 3 rd group (controls) (n=39)
Мужчины/женщины/Men/women	4/37	3/36	3/36
Возраст, годы/Age, years	67,4±8,6	65,0±6,4	66,2±9,3
Масса тела, кг/Body weight, kg	76,2±11,0	74,9±12,9	77,4±9,7
Рост, см/Height, cm	162,9±14,8	165,2±10,7	163,5±12,6
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	28,7±5,9	27,9±6,3	27,2±7,1
МПК L ₁ –L ₄ , Т-критерий/L ₁ –L ₄ BMD, T-score	-2,4±0,8	-2,6±0,8	-2,5±0,9
МПК в шейке бедра, Т-критерий/Femoral neck BMD, T-score	-2,0±0,6	-2,2±0,7	-2,1±0,8
10-летний абсолютный риск основных остеопорозных переломов по алгоритму FRAX, % FRAX 10-year absolute probability of major osteoporotic fractures, %	30,3 [8; 37]	30,1 [7; 33]	28,9 [9; 35]
Доля пациентов с переломами позвонков, % Proportion of patients with vertebral fractures, %	42	40	38
Доля пациентов с непозвоночными переломами, % Proportion of patients with non-vertebral fractures, %	57	61	58

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Несмотря на данные всем пациентам диетические рекомендации, направленные на достижение рекомендуемых норм потребления кальция с пищевыми продуктами, по данным заполнения опросника по оценке потребления кальция в процессе динамического наблюдения, ни в одной из исследуемых групп не обнаружено статистически значимого изменения потребления кальция с пищей через 6 и 12 мес (табл. 3).

Базовое исследование биохимических показателей показало, что средняя концентрация 25(OH)D в крови пациентов всех трех групп соответствовала критерию недостаточности витамина D и статистически значимо не различалась между группами ($p>0,05$). Исходно у пациентов 2-й и 3-й групп в сравнении с 1-й группой отмечались более высокие концентрации СТх ($p<0,01$), остеокальцина ($p<0,001$) и общего кальция и активность общей щелочной фосфатазы ($p<0,05$). При этом исходный уровень остеокальцина у пациентов 1-й группы был ниже референсных значений (табл. 4).

По результатам динамического исследования выявлено повышение концентрации 25(OH)D у пациентов в 1-й и 2-й группах через 6 и 12 мес ($p<0,01$), притом что в контроле значимой динамики 25(OH)D не наблюдалось ($p>0,05$), уровень витамина D там через 6 и 12 мес оставался на уровне гиповитаминоза и был статистически значимо ниже, чем у пациентов в 1-й и 2-й группах ($p<0,01$, см. табл. 3). У пациентов 1-й группы, получавших антирезорбтивную терапию в комбинации с БАД, зафиксировано повышение уровня остеокальцина и общего кальция через 6 и 12 мес, а также активности щелочной фосфатазы через 6 мес ($p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем на каждом этапе сравнения). В контроле отмечено возрастание в сравнении с исходным значением концентрации ПТГ через 6 ($p<0,05$) и 12 мес ($p<0,01$), а также СТх и активности щелочной фосфатазы через 12 мес ($p<0,05$). Средняя активность щелочной фосфатазы в 3-й группе на заключи-

тельном этапе обследования была выше референсных значений (табл. 4).

По данным денситометрического обследования, у пациентов 1-й группы, получавших БАД в сочетании с антирезорбтивной терапией, отмечено статистически значимое повышение МПК в поясничном сегменте позвоночника L₁–L₄ ($p=0,024$), в шейке бедренной кости ($p=0,041$) и в проксимальном отделе бедра в целом ($p=0,045$) (см. рисунок). У пациентов 2-й группы, получавших только БАД, выявлено повышение только МПК в позвоночнике ($p=0,048$). В 3-й группе значимого изменения значений МПК не наблюдалось.

Оценка частоты падений за 6 мес, предшествующих началу исследования, не выявила статистически значимых различий между группами как по количеству упавших лиц, так и по общему числу падений ($p>0,05$, табл. 5). В динамике у пациентов, получавших антиостеопоротическую терапию и БАД – 1-я группа, через 6 мес отмечено снижение доли упавших пациентов ($\chi^2=4,97$, $p=0,026$), хотя через 12 мес изменения не были статистически значимыми. Также в этой группе

Таблица 2. Распределение пациентов с высоким риском переломов перед началом медицинской реабилитации в зависимости от уровня потребления кальция с рационом питания (n=119)

Table 2. Distribution of patients with high fracture risk before the medical rehabilitation starting depending on the level of diet calcium intake (n=119)

Среднее суточное потребление кальция, мг/сут Average daily calcium intake, mg/day	n	%
0–199	9	7,6
200–399	18	15,1
400–599	21	17,7
600–799	32	26,9
800–999	28	23,5
≥1000	11	9,2
≥1200	1	0,8

Таблица 3. Динамика потребления кальция пациентами с рационом питания

Table 3. Changes in calcium intake with a diet in patients

Группа обследованных Studied group	Этап исследования/Research phase		
	исходно/baseline	через 6 мес/in 6 mon	через 12 мес/in 12 mon
1-я группа/1 st group	813 [643; 1107]	788 [486; 1026]	793 [587; 1071]
2-я группа/2 nd group	783 [612; 1064]	797 [568; 1105]	801 [614; 1120]
3-я группа (контроль) 3 rd group (controls)	795 [574; 1076]	826 [631; 1127]	818 [598; 1106]

через 12 мес выявлено уменьшение общего числа падений ($\chi^2=4,89$, $p=0,027$). Во 2-й группе зарегистрировано значимое снижение числа упавших пациентов через 6 и 12 мес ($\chi^2=48,58$, $p=0,0034$ на обоих этапах исследования) и количества падений в целом через 6 мес ($\chi^2=6,02$, $p=0,0142$). В контроле не отмечено значимой динамики частоты падений, хотя через 12 мес наметилась отчетливая тенденция к ее снижению: количество упавших пациентов за последние 6 мес снизилось в 2 раза ($p=0,078$), а общее количество падений в группе – в 1,9 раза ($p=0,096$). Статистически значимых различий между группами по числу новых переломов за 12 мес наблюдения не выявлено (табл. 5).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что большая часть пациентов с высоким риском переломов, поступающих в реабилитационный стационар, имеют выраженный дефицит потребления кальция с пищей, вне зависимости от возраста или гендерной принадлежности.

Полученные данные согласуются с данными других исследований, в которых изучали потребление кальция с пищей у лиц с ОП и его факторами риска. Оценка поступления кальция с рационом питания у 1712 жителей Московской области показала, что в возрасте 40 лет

Таблица 4. Динамика биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования у пациентов исследуемых групп

Table 4. Dynamics of biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism and bone remodeling in patients of the studied groups

Показатель (сыворотка крови) Parameter (blood serum)	Этап исследования Research phase	Пациенты/Patients		
		1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа (контроль) 3 rd group (controls)
25(OH)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	Исходно/Baseline	24,5±11,1 ⁻	26,0±11,24 ⁻	25,2±10,7 ⁻
	Через 6 мес/in 6 mon	36,7±15,0 ^{††}	34,3±13,5 ^{††}	22,4±9,8 ^{*, **}
	Через 12 мес/in 12 mon	33,5 ±12,6 ^{††}	32,2±13,3 ^{††}	21,0±9,5 ^{*, **}
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	Исходно/Baseline	51,7±19,4	51,0±21,4	50,3±20,4
	Через 6 мес/in 6 mon	53,7±18,2	54,7±21,7	61,0±24,5 [†]
	Через 12 мес/in 12 mon	57,4±22,1	52,4±23,0	62,9±23,2 ^{†, ††}
β-Изомер C-терминального телопептида коллагена типа I, нг/мл β-Isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen, ng/ml	Исходно/Baseline	0,33±0,12	0,65±0,24 ^{**}	0,65±0,25 ^{**}
	Через 6 мес/in 6 mon	0,31±0,12	0,57±0,19 [*]	0,69±0,28 ^{**}
	Через 12 мес/in 12 mon	0,32±0,12	0,61±0,21 ^{**}	0,78±0,30 ^{†, †}
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/ml	Исходно/Baseline	13,0±8,1 ⁻	36,9±8,8 ^{***}	31,5±9,1 ^{***}
	Через 6 мес/in 6 mon	23,7±10,3 [†]	34,5±7,6 ^{**}	35,6±11,8 ^{**}
	Через 12 мес/in 12 mon	22,4±9,9 [†]	34,3±9,7 ^{**}	39,9±13,3 ^{**}
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/l	Исходно/Baseline	2,23±0,05	2,33±0,06 [*]	2,33±0,07 [*]
	Через 6 мес/in 6 mon	2,33±0,10 [†]	2,35±0,05	2,30±0,06
	Через 12 мес/in 12 mon	2,32±0,09 [†]	2,36±0,06	2,30±0,09
Фосфор неорганический, ммоль/л Inorganic phosphorus, mmol/l	Исходно/Baseline	1,12±0,20	1,14±0,17	1,12±0,17
	Через 6 мес/in 6 mon	1,13±0,15	1,13±0,16	1,15±0,16
	Через 12 мес/in 12 mon	1,13±0,16	1,16±0,19	1,16±0,17
Щелочная фосфатаза, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/l	Исходно/Baseline	84,1±23,2	122,1±31,3 [*]	121,6±25,4 [*]
	Через 6 мес/in 6 mon	115,3 ±39,2 [†]	115,6±40,1	139,5±34,6 [*]
	Через 12 мес/in 12 mon	103,4±35,7	113,4±29,8	146,9±63,1 ^{†, †}

Примечание. Статистически значимые отличия в соответствии с t-критерием Стьюдента (для зависимых и независимых выборок): [†] – $p<0,05$, ^{††} – $p<0,01$ в сравнении с исходным уровнем; ^{*} – $p<0,05$, ^{**} – $p<0,01$, ^{***} – $p<0,001$ в сравнении с показателем пациентов из 1-й группы; ^{*} – $p<0,05$, ^{**} – $p<0,01$ в сравнении с показателем пациентов из 2-й группы; ⁻ – значение ниже референсного уровня; [†] – значение выше референсного уровня.

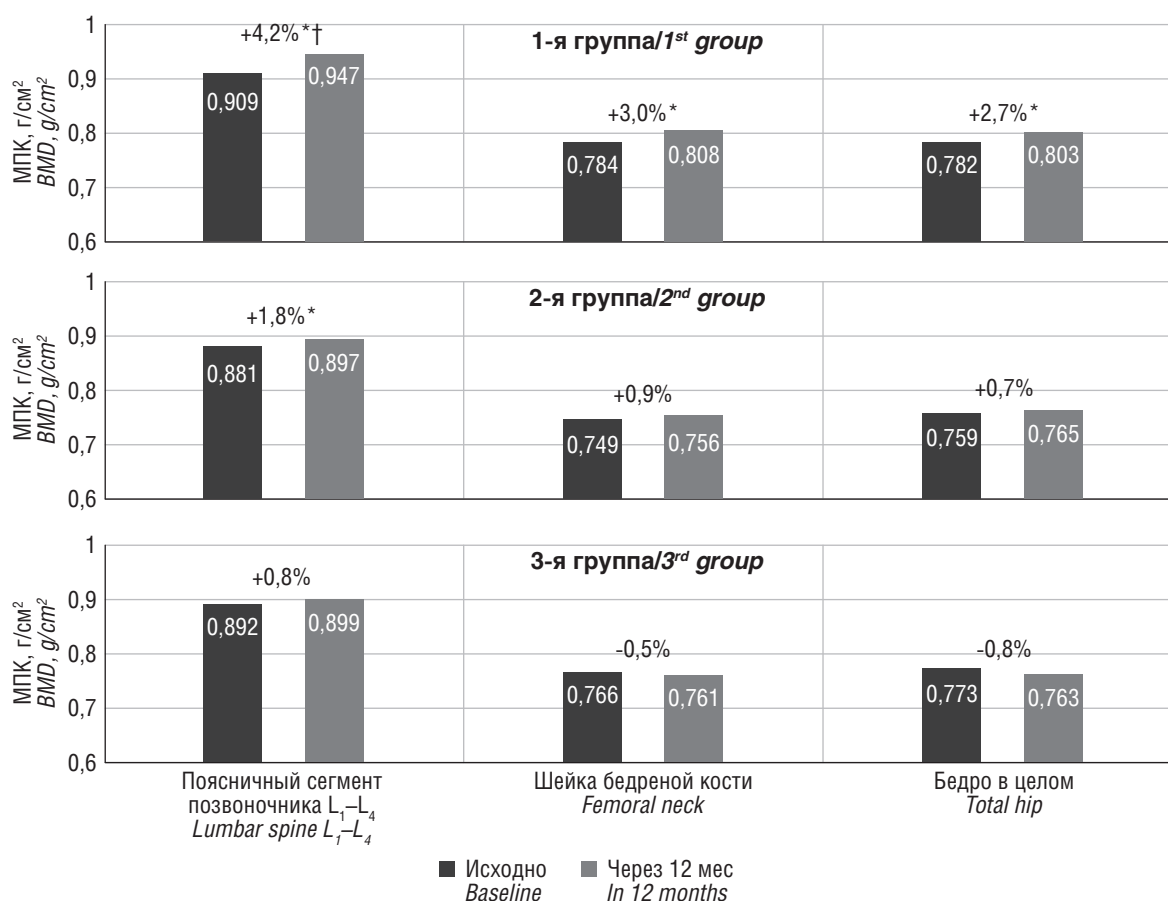
Note. Statistically significant differences according to the Student's t-test: [†] – $p<0.05$, ^{††} – $p<0.01$ compared to baseline; ^{*} – $p<0.05$, ^{**} – $p<0.01$, ^{***} – $p<0.001$ vs group 1; ^{*} – $p<0.05$, ^{**} – $p<0.01$ vs group 2; ⁻ – value below the reference level; [†] – the value is higher than the reference level.

и старше наблюдается дефицит потребления кальция с минимальным потреблением в возрасте старше 80 лет [21]. Исследования в рамках социальной программы «Остеоскрининг Россия», проведенные в 10 городах страны, показали, что среднее потребление кальция у женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше является низким, значимо не различается и составляет соответственно 683 и 635 мг/сут [22]. Есть данные, что уровень потребления кальция у пациентов с высоким риском переломов ниже, чем в здоровой популяции [23]. Таким образом, пациенты в нашем исследовании, имеющие высокую вероятность развития переломов и начинающие реабилитационные мероприятия, составляют группу риска по недостаточности поступления кальция с рационом, что подтверждено полученными данными. Обращает на себя внимание, что рекомендации по повышению потребления кальция с пищей, которые давались пациентам в устной форме, не способствуют существенному улучшению

качества питания – уровень потребления кальция через 6 и 12 мес значимо не изменился ни в одной из групп.

В исследуемой выборке пациентов также выявлена высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D. Эти данные согласуются с общей картиной распространенности гиповитаминоза и дефицита витамина D у жителей РФ [24–26].

Статистически значимое повышение в динамике концентрации 25(OH)D у пациентов в 1-й и 2-й группах указывает на то, что коррекция питания посредством длительного приема биологически активной добавки к пище, содержащей кальций в форме цитрата (~20% рекомендуемого суточного потребления), витамин D₃ (~150%) и витамин B₆ (~100%), позволяет поддерживать у этих пациентов уровень витамина D в рамках рекомендуемых целевых значений 30–60 нг/мл [16]. Следует отметить, что у пациентов контрольной группы, не получавших добавки витамина D, сред-



Динамика минеральной плотности костной (МПК) ткани позвоночника и недоминантной бедренной кости у пациентов исследуемых групп через 12 мес

Статистически значимые отличия: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (использован критерий Вилкоксона); † – $p < 0,05$ в сравнении с показателем пациентов из 3-й группы через 12 мес (использован критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони).

Bone mineral density (BMD) change in the spine and non-dominant femur in patients of the studied groups in 12 mon

Statistically significant differences: * – $p < 0.05$ vs baseline (Wilkokson test was used); † – $p < 0.05$ vs group 3 in 12 mon (Mann–Whitney test with the Bonferroni amendment used).

Таблица 5. Динамика основных критериев эффективности в группах

Table 5. Changes of the main criteria in groups

Параметр Parameter	Этап исследования Research phase	Пациенты/Patients		
		1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа (контроль) 3 rd group (controls)
Число пациентов, имевших как минимум 1 падение за последние 6 мес, n (%) The number of patients who had at least 1 fall in the last 6 mon, n (%)	Исходно/Baseline	12 (29,3)	16 (41,0)	14 (35,9)
	Через 6 мес (период 0–6 мес) In 6 mon (period 0–6 mon)	4 (9,8) [†]	5 (12,8) ^{††}	8 (20,5)
	Через 12 мес (период 6–12 мес) In 12 mon (period 6–12 mon)	6 (14,6)	5 (12,8) ^{††}	7 (17,9)
Число падений за последние 6 мес, n Fall number in the last 6 mon, n	Исходно/Baseline	16	17	17
	Через 6 мес (период 0–6 мес) In 6 months (period 0–6 months)	9	7 [†]	12
	Через 12 мес (период 6–12 мес) In 12 mon (period 6–12 mon)	7 [†]	9	9
Число новых переломов за последние за 12 мес, n (%) The number of new fractures in the last 12 mon, n (%)	Через 12 мес (период 0–12 мес) In 12 mon–(period 0–12 mon)	1 (2,4)	1 (2,6)	3 (7,7)

Примечание. Статистически значимые отличия в сравнении с исходным уровнем в соответствии с χ^2 критерием Пирсона: [†] – $p < 0,05$; ^{††} – $p < 0,01$.

Note. Statistically significant differences vs baseline according to the Pearson χ^2 test: [†] – $p < 0.05$; ^{††} – $p < 0.01$.

няя концентрация 25(OH)D в течение периода наблюдения сохранялась на уровне гиповитаминоза D и при динамическом обследовании была статистически значимо ниже, чем у пациентов, принимающих БАД.

Выявленное при базовом биохимическом обследовании у пациентов 1-й группы снижение уровней биохимических маркеров костного ремоделирования СТх и остеокальцина в сыворотке крови, а также общего кальция и активности общей щелочной фосфатазы закономерно, поскольку пациенты этой группы получали антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты или деносумаб), подавляющие активность процессов резорбции и костеобразования [27, 28]. Важно, что прием БАД, содержащей цитрат кальция, витамин D₃ и витамин B₆, способствовал нормализации исходно сниженного уровня остеокальцина и повышению активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует о стимуляции процесса костеобразования. Также в 1-й группе наблюдалось значимое повышение кальцеи в пределах референсных значений, отражающее увеличение абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте. Обращает на себя внимание повышение в контроле уровня ПТГ через 6 и 12 мес, а также СТх и активности щелочной фосфатазы через 12 мес, что указывает на нарастание кальциевого дефицита, формирование синдрома вторичного гиперпаратиреоза и повышение активности резорбции костной ткани у пациентов, не получающих нутритивной поддержки добавками с кальцием и витамином D [29, 30].

Устранение дефицита витамина D и кальция у пациентов с высоким риском переломов ассоциируется и с приростом МПК. Если повышение минеральной насыщенности костной ткани при приеме бисфосфонатов и деносумаба является класс-эффектом этих препаратов, то данные о влиянии на МПК добавок с кальцием

и витамином D противоречивы и неоднозначны [31]. В нашем исследовании прием в течение 12 мес БАД к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ ассоциировался со статистически значимым приростом МПК в позвоночнике на 1,8% и тенденцией к повышению МПК в проксимальных отделах бедренной кости, в отличие от группы контроля, где положительных изменений МПК не зафиксировано.

Результаты исследования показали, что устранение пищевого дефицита кальция и нормализация уровня 25(OH)D ассоциируется со статистически значимым снижением частоты падений у лиц с высоким риском переломов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что прием комплексной исследуемой БАД на фоне процедур физической реабилитации способствует поддержанию достигнутых показателей силы скелетной мускулатуры по данным тензодинамометрии и улучшению функции баланса по результатам стабилотрии и специальных функциональных тестов после приема корригирующих доз витамина D₃ [32]. Полученные данные согласуются с другими исследованиями, в которых было продемонстрировано положительное влияние препаратов витамина D на функцию координации [33, 34] и частоту падений [6, 7, 13]. Как свидетельствуют результаты крупного метаанализа, витамин D оказывает статистически значимый эффект на риск падений в суточных дозах выше 500 МЕ [8]. Как показало проведенное исследование, дозировку витамина D в БАД, составляющую 600 МЕ, можно предложить для дальнейших исследований как оптимальную в отношении уменьшения вероятности падений у пациентов с высоким риском переломов.

Данные литературы свидетельствуют, что эффективность комбинированного приема холекальциферола с добавками кальция выше, чем их использование раздельно в качестве монотерапии [1, 6, 8–10]. Кальция цитрат, вхо-

дающий в состав БАД, имеет преимущества по проценту абсорбции в кишечнике по сравнению с карбонатом, даже у пациентов с гипо- и ахлоргидрией. Действием комбинации данных составляющих можно объяснить значимый прирост МПК и снижение риска падений при применении исследуемой комплексной добавки к пище.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность дефицита потребления кальция с пищей и недостаточности витамина D у пациентов с высоким риском остеопорозных переломов, начинающих курс медицинской реабилитации. Коррекция дефицита микронутриентов у данной категории пациентов положительно влияет на состояние кальциевого гомеостаза и процессы костного ремоделирования, ассоциируется со значимым приростом МПК и снижением риска падений. Полученные данные позволяют считать обоснованным длительный прием добавок к пище, содержащих соли кальция и витамин D₃, в том числе с дополнительными биологическими агентами, в рамках комплексной реабилитации пациентов с высоким риском переломов.

Выводы

1. У пациентов в возрасте 50–80 лет, поступающих в реабилитационный стационар и имеющих высокий риск переломов, среднее суточное потребление каль-

ция за счет всех пищевых источников составляет 783±243 мг. 67,2% таких пациентов потребляют ежедневно менее 800 мг кальция, 38,4% имеют дефицит, а 32,8% – недостаточность витамина D.

2. Диетические рекомендации, направленные на достижение рекомендуемых норм потребления кальция и витамина D с пищевыми продуктами, не ассоциируются со статистически значимым увеличением потребления кальция с пищей и повышением уровня витамина D у таких пациентов ($p>0,05$).

3. Нутритивная поддержка пациентов с высоким риском переломов посредством длительного приема биологически активной добавки к пище, содержащей цитрат кальция, витамин D₃ и витамин B₆, ассоциируется с приростом МПК в позвоночнике в среднем на 1,8% ($p<0,05$), снижением частоты падений, повышением в сыворотке крови концентрации 25(OH)D ($p<0,01$), общего кальция ($p<0,05$), а также остеокальцина и активности щелочной фосфатазы у пациентов, находящихся на терапии антирезорбтивными препаратами, что свидетельствует о стимуляции процесса костеобразования.

4. В рамках комплексной реабилитации пациентам с высоким риском переломов целесообразно назначение диетических добавок, содержащих соли кальция и витамин D₃, в том числе с дополнительными биологическими активными веществами.

Сведения об авторах

Марченкова Лариса Александровна (Larisa A. Marchenkova) – кандидат медицинских наук, заведующий отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: marchenkovala@nmicrk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Фесюн Анатолий Дмитриевич (Anatoliy D. Fesyun) – доктор медицинских наук, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: FesyunAD@nmicrk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Герасименко Марина Юрьевна (Marina Yu. Gerasimenko) – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mgerasimenko@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2400-1687>

Макарова Екатерина Владимировна (Ekaterina V. Makarova) – научный сотрудник отдела соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: rue-royal@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Литература

- 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. Vol. 318, N 24. P. 2466–2482. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
- Wang Y., Wactawski-Wende J., Sucheston-Campbell L.E., Preus L., Hovey K.M., Nie J. et al. The influence of genetic susceptibility and calcium plus vitamin D supplementation on fracture risk // Am. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 105, N 4. P. 970–979. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144550>
- Lötters F.J.B., Lenoir-Wijnkoop I., Fardellone P. et al. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24, N 1. P. 139–150. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1998-6>
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A. et al. American association of clinical endocrinologists/

- american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2020 Update executive summary // *Endocr. Pract.* 2020. Vol. 26, N 5. P. 564–570. DOI: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
5. Hill K.D., Suttanon P., Lin S.I., Tsang W.W.N., Ashari A., Hamid T.A.A. et al. What works in falls prevention in Asia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Geriatr.* 2018. Vol. 18, N 1. P. 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0683-1>
6. Wu H., Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Orthopade.* 2017. Vol. 46, N 9. P. 729–736. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3446-y>
7. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, N 11. P. 847–858. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
8. Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence // *Endocr. Connect.* 2019. Vol. 8, N 2. P. R27–R43. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
9. Papaioannou A., Kennedy C.C., Giangregorio L., Ioannidis G., Pritchard J., Hanley D.A. et al. A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011. Vol. 12. P. 135. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-135>
10. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. преимущества комбинации кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза: ренессанс парадигмы // *Профилактическая медицина.* 2017. Т. 20, № 4. С. 57–62. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201720457-62>
11. Morris M.E. Preventing falls in older people // *BMJ.* 2012. Vol. 345. Article ID e4919. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4919>
12. Oliver D., Daly F., Martin F.C. et al. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review // *Age Ageing.* 2004. Vol. 33. P. 122–130. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afh017>
13. Burton E., Lewin G., O'Connell H., Hill K.D. Falls prevention in community care: 10 years on // *Clin. Interv. Aging.* 2018. Vol. 13. P. 261–269. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA>
14. Sherrington C., Fairhall N.J., Wallbank G.K., Tiedemann A., Michaleff Z.A., Howard K. et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 1. CD012424. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012424.pub2>
15. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного Совета Российской ассоциации по остеопорозу // *Профилактическая медицина.* 2019. Т. 22, № 1. С. 57–65. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
16. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии.* 2017. Т. 63, № 6. С. 392–426.
17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Kanis J.A., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу // *Остеопороз и остеопатии.* 2020. Т. 23, № 2. С. 4–21. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol2373>
18. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84.
19. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53, № 4. С. 403–408. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>
20. Барилко М., Цурцумия Д., Селиверстов П., Радченко В. Остеомед в практике врача-терапевта // *Врач.* 2017. № 3. С. 37–40.
21. Марченкова Л.А., Древаль А.В., Добрицына М.А. Структура клинических факторов риска остеопороза и уровень потребления кальция с пищей в популяции женского населения Московской области // *Лечащий врач.* 2014. № 5. С. 89–95.
22. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // *Фарматека.* 2012. № 6. С. 90–93.
23. Шилин Д.Е., Шилин А.Д., Адамян Л.В. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ 2008) и потреблением кальция? Сборник тезисов IV Российского конгресса по остеопорозу // *Остеопороз и остеопатии.* 2010. № 1. С. 53–54.
24. Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н. и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского университета.* 2012. № 3. С. 441–445.
25. Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Рожинская Л.Я. К вопросу о распространенности дефицита и недостаточности витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* 2020. Т. 23, № 1. С. 20–21
26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии.* 2013. № 3. С. 3–7.
27. Bergmann P., Body J., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63, N 1. P. 19–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
28. Naylor K.E., Jacques R.M., Paggiosi M., Gossiel F., Peel N.F., McCloskey E.V. et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27, N 1. P. 21–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3145-7>
29. Chapuy M.C., Chapuy P. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly institutionalized, vitamin D-deficient patients // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1996. Vol. 63, N 2. P. 135–140.
30. Scopacas F., Horowitz M. et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 68. P. 8–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002239900385>
31. Scragg R.K.R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study // *J. Endocrinol. Invest.* 2019. Vol. 42, N 12. P. 1391–1399. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01056-z>
32. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Васильева В.А., Еремушкин М.А., Стяжкина Е.М., Разваляева Д.В. и др. Влияние базовой терапии кальцием и витаминами D3 и B6 на мышечную силу, функции движения и баланса у пациентов с остеопорозом, проходивших медицинскую реабилитацию // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020. Т. 97, № 1. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort20209701125>
33. Wimalawansa S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 175. P. 60–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
34. Bruyère O., Cavalier E., Reginster J.Y. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017. Vol. 20, N 6. P. 498–503. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000411>

References

- 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): 2466–82. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
- Wang Y., Wactawski-Wende J., Sucheston-Campbell L.E., Preus L., Hovey K.M., Nie J., et al. The influence of genetic susceptibility and calcium plus vitamin D supplementation on fracture risk. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105 (4): 970–9. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144550>
- Lötters F.J.B., Lenoir-Wijnkoop I., Fardellone P., et al. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products. *Osteoporos Int*. 2013; 24 (1): 139–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1998-6>
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A., et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2020 Update executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26 (5): 564–70. DOI: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
- Hill K.D., Suttanon P., Lin S.I., Tsang W.W.N., Ashari A., Hamid T.A.A., et al. What works in falls prevention in Asia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2018; 18 (1): 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0683-1>
- Wu H., Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Orthopade*. 2017; 46 (9): 729–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3446-y>
- Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6 (11): 847–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
- Pilz S., Zittermann A., Trummer C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019; 8 (2): R27–43. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
- Papaioannou A., Kennedy C.C., Giangregorio L., Ioannidis G., Pritchard J., Hanley D.A., et al. A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 135. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-135>
- Marchenkova L.A., Makarova E.V. Benefits of combined calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: renaissance of the paradigm. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive Medicine]. 2017; 20 (4): 57–62. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201720457-62> (in Russian)
- Morris M.E. Preventing falls in older people. *BMJ*. 2012; 345: e4919. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4919>
- Oliver D., Daly F., Martin F.C., et al. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. *Age Ageing*. 2004; 33: 122–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afh017>
- Burton E., Lewin G., O'Connell H., Hill K.D. Falls prevention in community care: 10 years on. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 261–69. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA>
- Sherrington C., Fairhall N.J., Wallbank G.K., Tiedemann A., Michaleff Z.A., Howard K., et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1: CD012424. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012424.pub2>
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A., et al. Algorithms for choosing the treatment of osteoporosis in the provision of primary health care and the organization of preferential drug provision for certain categories of citizens who are entitled to receive state social assistance. System review and resolution of the expert Council of the Russian Association for osteoporosis. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive Medicine]. 2019; 22 (1): 57–65. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157> (in Russian)
- Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russian)
- Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S., et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2020; 23 (2): 4–21. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol2373> (in Russian)
- Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2016; 62 (4): 60–84. (in Russian)
- Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V., et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2015; 53 (4): 403–8. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408> (in Russian)
- Barilko M., Tsursumiya D., Seliverstov P., Radchenko V. Osteomed in the practice of a general practitioner. *Vrach* [Physician]. 2017; (3): 37–40. (in Russian)
- Marchenkova L.A., Dreval' A.V., Dobritsyna M.A. The structure of clinical risk factors for osteoporosis and the level of calcium intake with food in the female population of the Moscow Region. *Lechashchii vrach* [Attending Physician]. 2014; (5): 89–95. (in Russian)
- Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. The social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka* [Pharmateca]. 2012; (6): 90–3 (in Russian)
- Shilin D.E., Shilin A.D., Adamyan L.V. Does the Russian population have a relationship between the risk of fractures on the FRAX scale (WHO 2008) and calcium intake? Collection of theses of the IV Russian Congress on osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2010; (1): 53–4. (in Russian)
- Markova T.N., Markov D.S., Markelova T.N., et al. The prevalence of vitamin D deficiency and risk factors for osteoporosis in young people. *Vestnik Chuvashskogo universiteta* [Bulletin of the Chuvash University]. 2012; (3): 441–5 (in Russian)
- Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Rozhinskaya L.Ya. On the question of the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2020; 23 (1): 20–1. (in Russian)
- Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwest region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2013; (3): 3–7. (in Russian)
- Bergmann P., Body J., Boonen S., et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (1): 19–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
- Naylor K.E., Jacques R.M., Paggiosi M., Gossiel F., Peel N.F., McCloskey E.V., et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 21–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3145-7>

29. Chapuy M.C., Chapuy P. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly institutionalized, vitamin D-deficient patients. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996; 63 (2): 135–40.
30. Scopacasa F., Horowitz M., et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1998; 68: 8–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002239900385>
31. Scragg R.K.R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42 (12): 1391–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01056-z>
32. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Vasil'eva V.A., Eremushkin M.A., Styazhkina E.M., Razvalyaeva D.V., et al. The effect of basic therapy with calcium and vitamins D₃ and B₆ on muscle strength, movement and balance functions at patients with osteoporosis undergoing medical rehabilitation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury* [Problems of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture]. 2020; 97 (1): 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort20209701125> (in Russian)
33. Wimalawansa S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 60–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
34. Bruyère O., Cavalier E., Reginster J.Y. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20 (6): 498–503. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000411>